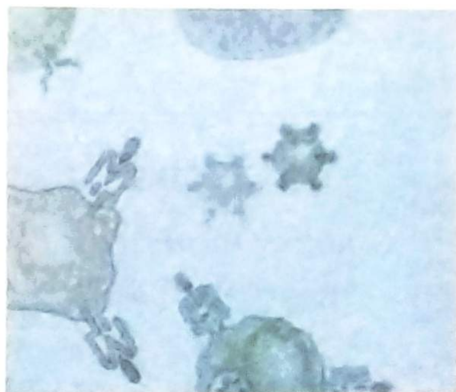
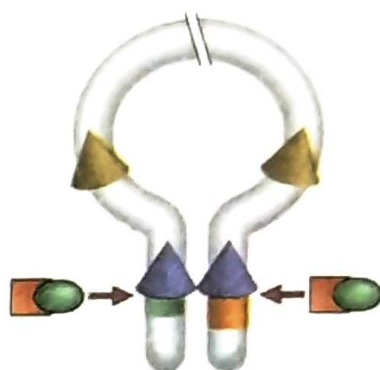
فصل ۸

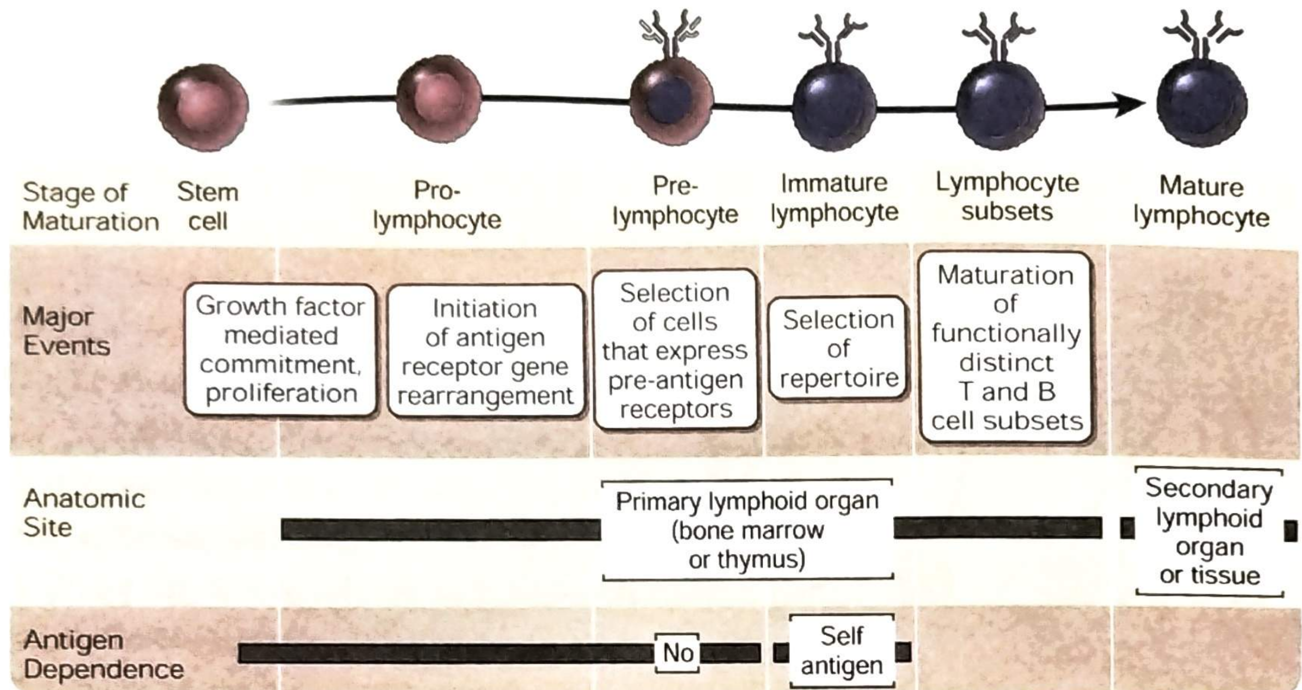




تکامل لنفوسیتی و بازآرایی ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی

لنفوسیت‌ها، پذیرنده‌های آنتی‌ژنی با تنوع بسیار زیاد را بارز می‌نمایند که قادر هستند طیف وسیع و گوناگونی از مواد بیگانه را شناسایی کنند. این تنوع در طی تکامل لنفوسیت‌های B و T بالغ از سلول‌های پیش‌سازی (precursor cells) به وجود می‌آید که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را در سطح خود بارز نکرده و قادر به شناسایی آنتی‌ژن‌ها و پاسخ به آنها نمی‌باشند. روندی که از طریق آنها، پیش‌تازهای (progenitors) لنفوسیتی در اندام‌های لنفاوی اولیه همانند تیموس و مغزاستخوان به لنفوسیت‌های بالغ تبدیل می‌شوند، **تکامل لنفوسیتی** (lymphocyte development) یا **بلوغ لنفوسیتی** (lymphocyte maturation) نامیده می‌شود؛ (واژگان تکامل و بلوغ گاهاً به جای هم مورد استفاده قرار می‌گیرند). بلوغ توسط سیگنال‌های پذیرنده‌های سطح سلولی آغاز می‌شود که دو نقش اصلی دارند ـ آنها تکثیر پیش‌تازها را افزایش داده و بازآرایی ژن‌های پذیرندهٔ آنتی‌ژن را آغاز می‌کنند که برای تکامل لنفوسیت‌های T و B با ویژگی‌های آنتی‌ژنی متنوع مورد نیاز می‌باشد.

ما این فصل را با در نظر گرفتن فرایند تعهد به رده‌های لنفوسیت B و T آغاز می‌کنیم و برخی اصول مشترک و مکانیسم‌های تکامل سلول T و B را بحث می‌نماییم. سپس به توصیف فرایندهایی که در تکامل سلول‌های B منحصر به فرد هستند و پس از آن به فرایندهای منحصر به سلول‌های T می‌پردازیم.



شکل ۱-۸. مراحل بلوغ لنفوسیتی. تکامل لنفوسیت‌های B و T شامل توالی از مراحل بلوغ می‌باشد. بلوغ سلول B نشان داده شده است، ولی مراحل اولیه بلوغ سلول T مشابه هستند.

مروری بر تکامل لنفوسیتی

بلوغ لنفوسیت‌های B و T حاصل یک سری وقایعی می‌باشند که در اندام‌های لنفاوی اولیه (زایا یا مرکزی نیز نامیده می‌شود) اتفاق می‌افتند (شکل ۱-۸). این اتفاقات شامل مراحل زیر هستند:

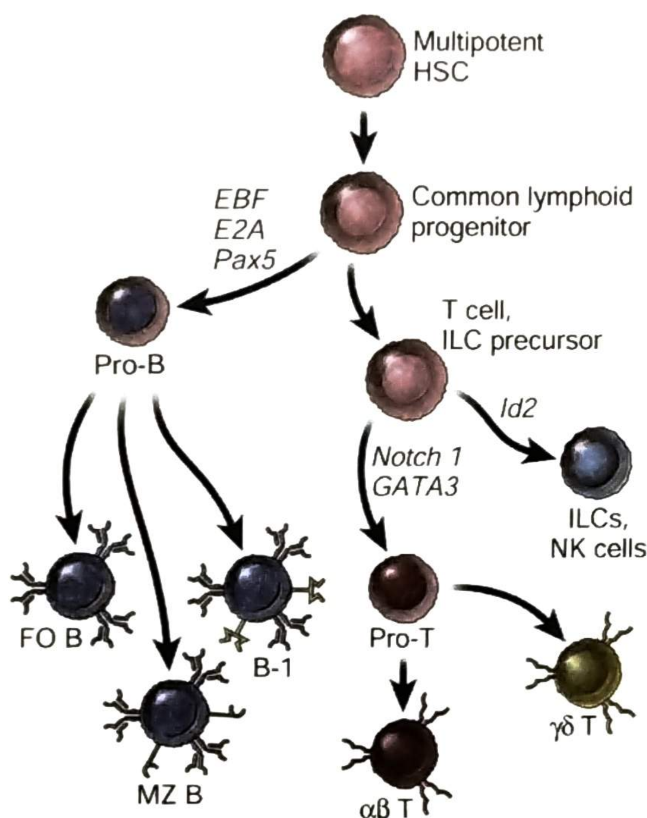
- ***تعهد (commitment)*** سلول‌های پیش‌تاز به رده لنفاوی B یا T
- ***تکثیر (proliferation)*** پیش‌تازها و سلول‌های متعهد نابالغ در مراحل اولیه خاص تکامل، یک ذخیره بزرگ سلول را فراهم می‌کنند که می‌توانند لنفوسیت‌های مفید را تولید نمایند.
- ***فرایند منظم و متوالی بازآرایی ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی*** و بروز پروتئین‌های پذیرنده آنتی‌ژنی (عبارت ***بازآرایی [rearrangment]*** و ***نوترکیبی [recombination]*** بجای هم مورد استفاده قرار می‌گیرند).
- ***وقایع گزینش (selection events)*** سبب می‌شود تا سلول‌هایی که پروتئین‌های پذیرنده آنتی‌ژنی عملکردی تولید کرده‌اند، حفظ شوند و سلول‌های بالقوه خطرناک که آنتی‌ژن‌های خودی را قویاً شناسایی می‌کنند، حذف گردند. این فرآیندهای گزینش در حین تکامل موجب می‌شوند که تنها لنفوسیت‌های بارزکننده پذیرنده‌های دارای عملکرد با ویژگی‌های مفید بالغ شوند و به سیستم ایمنی محیطی وارد گردند.
- ***تمایز سلول‌های B و T به زیرجمعیت‌های مجزا از لحاظ عملکرد و شکل ظاهری.*** سلول‌های B به سلول‌های B فولیکولار، سلول‌های B ناحیه مارژینال و B-1 تکامل می‌یابند. سلول‌های T به لنفوسیت‌های $T\alpha\beta$ $CD4^+$ و $CD8^+$، سلول‌های $T\gamma\delta$، سلول‌های T کشنده طبیعی (NKT) و سلول‌های T نامتغیر مرتبط با مخاط (MAIT) تکامل می‌یابند. ویژگی‌ها و عملکردهای این جمعیت‌های لنفوسیتی متفاوت، در فصول بعدی شرح داده خواهد شد.

تعهد به رده سلولی B و T و تکثیر پیش‌تازها

سلول‌های بنیادی چندتوانه (multipotent stem cells) ***درکبد جنینی و مغز استخوان که به نام سلول‌های بنیادی***

خونساز (hematopoietic stem cells [HSCs]) شناخته می‌شوند، تمامی رده‌های سلول‌های خونی از جمله سلول‌های رده لنفوسیتی را تولید می‌کنند (فصل ۲ را ببینید). HSCها بالغ می‌شوند و به پیش‌تازهای لنفاوی مشترک (common lymphoid progenitors [CLPs]) تبدیل می‌شوند که سلول‌های B، سلول‌های T، سلول‌های NK و سلول‌های لنفاوی ایمنی ذاتی را به وجود می‌آورند (شکل ۲-۸). بلوغ سلول‌های B از پیش‌تازهای متعهد به این رده پیش از تولد در مغز استخوان، و کبد جنینی، و پس از تولد در مغز استخوان اتفاق افتاده و مراحل نهایی آن در طحال کامل می‌شود. سلول‌های بنیادی مشتق از کبد جنینی، اساساً به یک نوع سلول B به نام سلول B-1 تبدیل می‌شوند، در حالی که HSCهای مشتق از مغز استخوان، اکثراً سلول‌های B در گردش (سلول‌های B فولیکولار) و زیر مجموعه‌ای از سلول‌های B به نام سلول‌های B ناحیهٔ مارژینال را تولید می‌نمایند. پیش‌سازهای لنفوسیت‌های T قبل از تولد، از کبد جنینی و کمی دیرتر از مغز استخوان بیرون می‌آیند و به طرف تیموس حرکت می‌کنند و در آنجا بلوغ خود را کامل می‌نمایند. سلول‌های T که پذیرنده‌های $\gamma\delta$TCR را بارز می‌کنند از سلول‌های HSC کبد جنینی سرچشمه می‌گیرند، و بیشتر سلول‌های T که $\alpha\beta$ TCR را بارز می‌کنند از HSCهای مشتق از مغز استخوان تکامل می‌یابند. به طور کلی، سلول‌های B و T با تنوع کمتر پذیرنده‌های آنتی‌ژن در مراحل اولیه زندگی جنینی ایجاد می‌شوند. وقایع بلوغ اولیه هر دو نوع لنفوسیت‌های B و T، با وجود جایگاه‌های آناتومیک مختلف، اساساً شبیه یکدیگر است.

تعهد پیش‌سازهای لنفاوی مشترک (CLP) به رده‌های B یا T به تنظیم کننده‌های نسخه‌برداری که تکامل به سمت سلول‌های B یا T را پیش می‌برد، بستگی دارد. وقایع کلیدی در تعهد سلول‌های پیش‌تاز به رده سلول B یا T شامل بروز پروتئین‌های شرکت کننده در بازآرایی ژن پذیرنده آنتی‌ژن، که پیش از این شرح داده شد، و همچنین ایجاد قابلیت دسترسی به این پروتئین‌ها در سطح کروماتین در لوکوس ژنی پذیرنده خاص آنتی‌ژن می‌باشد. پذیرنده‌های سطح سلول و فاکتورهای نسخه‌برداری که در ایجاد تعهد شرکت می‌کنند باعث القاء بروز پروتئین‌هایی می‌شوند که در بازآرایی ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی، که



شکل ۲-۸ سلول‌های بنیادی چندتوانه، رده‌های مجزای B و T را ایجاد می‌کنند. سلول‌های بنیادی خونساز (HSCs)، پیش‌تازهای مجزا برای انواع مختلف سلول‌های خونی را ایجاد می‌نمایند. یکی از این جمعیت‌های پیش‌تازها (که در اینجا نشان داده شده است)، پیش‌تاز لنفاوی مشترک (CLP) نامیده می‌شود. CLPها عمدتاً سلول‌های B و T را تولید می‌کنند اما ممکن است در ایجاد سلول‌های کشنده طبیعی (NK)، سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILC)، و نیز سلول‌های دندریتیک (که در اینجا نشان داده نشده است) نیز شرکت داشته باشند. سلول‌های Pro-B در نهایت می‌توانند به سلول‌های B فولیکولار (FO)، سلول‌های B ناحیه مارژینال (MZ) و سلول‌های B-1 تمایز یابند. ولی سلول‌های Pro-T احتمال دارد به رده‌های سلولی $T\alpha\beta$ یا $T\gamma\delta$ متعهد شوند. تعهد به رده‌ای مختلف توسط فاکتورهای نسخه‌برداری مختلفی، که به شکل ایتالیک (italic) نشان داده شده‌اند، انجام می‌شود. ILC, innate lymphoid cells (سلول‌های لنفاوی ذاتی).

بعداً در این فصل شرح داده می‌شود، دخالت داشته و باعث می‌شوند که لوکوس ژنی پذیرنده آنتی‌ژن در دسترس این پروتئین‌ها قرار گیرد. در سلول‌های B در حال تکامل لوکوس زنجیرهٔ سنگین Ig، که در ابتدا به صورت یک ساختار

کروماتین "غیرقابل دسترسی" وجود دارد، باز شده و در دسترس پروتئین‌هایی قرار می‌گیرد که بیان و بازآرایی ژن Ig را واسطه‌گری می‌کنند. در سلول‌های $\alpha\beta$ T در حال تکامل لوکوس ژن TCRβ ابتدا در دسترس قرار می‌گیرد. این تغییرات در قابلیت دسترسی کروماتین در لوکوس‌های پذیرنده آنتی‌ژن به وسیله مجموعه‌ای از فاکتورهای نسخه‌برداری آغاز می‌گردد. فاکتورهای نسخه‌برداری متعددی در بلوغ سلول‌های T و B شرکت می‌کنند (شکل ۲-۸ را ببینید).

Notch-1 و GATA-3، باعث متعهدشدن لنفوسیت‌های در حال تکامل به ردهٔ سلولی T می‌شوند. پروتئین‌های خانواده Notch مولکول‌های سطح سلولی هستند که زمانی که با لیگاندهای اختصاصی روی سلول‌های مجاور تماس پیدا می‌کنند، به طریقه پروتئولیتیک شکسته می‌شوند (شکل ۲-۷ را ببینید). بخش‌های داخل سلولی شکسته شده پروتئین‌های Notch به هسته مهاجرت کرده و بیان ژن‌های هدف اختصاصی را تعدیل می‌نمایند. Notch-1 در سلول‌های پیش‌تاز لنفاوی فعال شده و همراه با GATA-3 باعث القای بروز تعدادی از ژن‌های مورد نیاز که برای تکامل بعدی سلول‌های T$\alpha\beta$ ضروری هستند می‌شود. برخی از این ژن‌ها، اجزاء پذیرنده سلول pre-T (pre-TCR) و پروتئین‌های RAG-1 و RAG-2، که برای بازآرایی V(D)J مورد نیاز می‌باشند را کد می‌کنند که بعداً توصیف خواهد شد. فاکتورهای نسخه‌برداری EBF، E2A و Pax-5، بروز ژن‌های مورد نیاز برای تکامل سلول B را القا می‌کنند. این ژن‌ها شامل ژن‌های کدکنندهٔ پروتئین‌های RAG-1 و RAG-2 اجزاء پذیرنده سلول pre-B، و پروتئین‌هایی هستند که در انتقال سیگنال از طریق پذیرنده سلول pre-B و پذیرنده سلول B مشارکت دارند. نقش این پذیرنده‌ها در تکامل سلول B بعداً در این فصل بحث می‌شود.

در طی تکامل سلول B و T، سلول‌های پیش‌تاز متعهد، ابتدا در پاسخ به سایتوکاین‌ها و سپس در پاسخ به سیگنال‌های تولید شده به وسیله یک پذیرندهٔ Pre-Antigen تکثیر می‌یابند و سلولهایی راکه به طور موفق نخستین مجموعه از ژن‌های پذیرندهٔ آنتی‌ژن را بازآرایی کرده‌اند انتخاب می‌کنند. تکثیر باعث می‌شود که یک ذخیره به اندازه کافی و بزرگ از سلول‌های پیش‌تاز به وجود آیند تا در نهایت گنجینه بسیار متنوع لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن بالغ را ایجاد نمایند. در موش‌ها، که به طور گسترده‌ای برای تحقیقات بنیادی در تکامل لنفوسیت‌ها استفاده می‌شوند، سایتوکاین IL-7 باعث تکثیر پیش‌تازهای اولیه سلول B و T می‌شود، در انسان IL-7 برای تکثیر پیش‌تازهای سلول T مورد نیاز است اما نه برای پیش‌تازهای رده B. فاکتورهایی که باعث تکثیر پیش‌تازهای سلول‌های B انسانی می‌شوند هنوز شناخته نشده‌اند. IL-7 توسط سلول‌های استرومایی در مغز استخوان و سلولهای اپی‌تلیال و سایر سلول‌ها در تیموس تولید می‌شود. موش‌های دچار موتاسیون‌های هدف‌دار در ژن IL-7 یا ژن پذیرنده IL-7، دارای نقص در بلوغ پیش‌سازهای لنفوسیتی بعد از مراحل اولیه هستند، در نتیجه نقایص شدیدی در سلول‌های T و B بالغ دارند. موتاسیون‌هایی در ژن انسانی کدکننده زنجیره γ مشترک، پروتئینی که در پذیرنده‌های سایتوکاینی بسیاری نظیر IL-2، IL-7، IL-15 و ... مشترک است، منجر به یک اختلال نقص ایمنی در انسان به نام **بیماری نقص ایمنی مختلط شدید وابسته به X** (X-Linked severe combined immunodeficiency [X-SCID]) می‌گردد (فصل ۲۱ را ببینید). این بیماری عمدتاً، با توقف در تکامل سلول T و سلول NK مشخص می‌شود اما سلول‌های B به طور طبیعی تکامل می‌یابند چرا که IL-7 در تکامل سلول T در انسان‌ها و IL-15 برای سلول‌های NK مورد نیاز است.

بیشترین تکثیر پیش‌سازهای لنفوسیتی، پس از بازآرایی موفق ژن‌های کد کنندهٔ یکی از دو زنجیرهٔ پذیرندهٔ آنتی‌ژنی سلول B یا T، که یک پذیرندهٔ Pre-Antigen را تولید می‌کند، اتفاق می‌افتد (بعداً توضیح داده می‌شود). سیگنال‌های تولید شده توسط پذیرنده‌های Pre-Antigen به مراتب مسئول تکثیر بسیار بیشتر لنفوسیت‌های در حال تکامل (که با موفقیت ژن زنجیره سنگین Ig یا ژن زنجیره TCRβ را برحسب نوع سلول بازآرایی کرده‌اند) نسبت به تکثیر اولیه است که توسط سایتوکاین‌هایی مانند IL-7 هدایت می‌شود.

نقش تغییرات اپی‌ژنتیک و میکرو RNAها (Micro RNA) در تکامل لنفوسیتی

بسیاری از وقایع هسته‌ای در تکامل لنفوسیت‌ها، توسط مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی تنظیم می‌شوند. اپی‌ژنتیک به

کنترل بروز ژنی و فنوتایپ به وسیله مکانیسم‌هایی به غیر از تغییرات در نواحی کد کننده اشاره دارد. تغییرات اپی‌ژنتیک در لنفوسیت‌های در حال تکامل وقایع بازآرایی ژنی پذیرنده آنتی‌ژن را نیز کنترل می‌کنند. DNA موجود در کروموزم‌ها با پروتئین‌های هیستونی و غیرهیستونی اتصال محکمی دارد تا آنچه را که به نام کروماتین می‌شناسیم تشکیل دهد. DNA در کروماتین به دور یک هستهٔ پروتئینی متشکل از اکتامرهای هیستونی پیچیده شده است و ساختاری به نام نوکلئوزوم‌ها را تشکیل می‌دهد که ممکن است یا کاملاً جدا از سایر نوکلئوزوم‌ها قرار بگیرد و یا بسیار متراکم باشد. از این رو کروماتین ممکن است به صورت ساختارهای نسبتاً سست ـ که یوکروماتین نامیده می‌شوند، و محل‌هایی هستند که ژن‌ها در دسترس فاکتورهای نسخه‌برداری قرار گرفته و نسخه‌برداری می‌شوند، یا ساختاری بسیار متراکم ـ که هتروکروماتین خوانده می‌شوند و ژن‌ها در این مناطق در حالت خاموش نگه داشته می‌شوند ـ وجود داشته باشد. بنابراین سازمان‌دهی ساختارهای بخش‌هایی از کروموزوم‌ها در سلول‌های مختلف متفاوت است و همین باعث می‌شود که ژن‌های معینی برای اتصال فاکتورهای نسخه‌برداری در دسترس قرار بگیرند، در حالی که همین ژن‌ها در سایر سلول‌ها برای فاکتورهای نسخه‌برداری در دسترس نمی‌باشند. مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی از طریق ایجاد تغییراتی در نواحی پروموتر و enhancer ژن‌ها دسترسی و فعالیت ژن‌ها را تنظیم می‌کنند. این تغییرات شامل این موارد می‌باشند: متیلاسیون DNA روی اسیدهای آمینه سیتوزین معینی که عموماً ژن‌ها را خاموش می‌کند؛ تغییرات پس از ترجمهٔ دم‌های هیستونی نوکلئوزوم‌ها (برای مثال استیلاسیون، متیلاسیون و یوبی‌کوئیتیناسیون) که ممکن است ژن‌ها را بسته به هیستون تغییر داده و آنها را فعال یا غیرفعال کند؛ remodeling فعال کروماتین به وسیلهٔ دستگاه‌های پروتئینی به نام کمپلکس‌های remodeling که می‌توانند بروز ژنی را افزایش داده و یا سرکوب کنند؛ و خاموش کردن بروز ژن‌ها به وسیلهٔ RNAهای غیر کدکننده.

برخی عناصر حیاتی در تکامل لنفوسیت‌ها به وسیلهٔ مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی تنظیم می‌شوند.

- تغییرات هیستونی (histon modification) در لوکوس‌های ژنی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی برای فراخوانی پروتئین‌های واسطه‌گر نوترکیبی ژنی جهت تشکیل ژن‌های پذیرندهٔ آنتی‌ژنی عملکردی، ضروری هستند. این فرآیند بعداً در این فصل توضیح داده می‌شود.
- تعهد سلول‌های T در حال تکامل به رده CD4 یا CD8 بستگی به مکانیسم‌های اپی‌ژنتیکی دارد که بروز ژن CD4 را در سلول‌های $CD8^+$ خاموش می‌کنند. خاموش کردن (silencing)، تغییرات کروماتینی را شامل می‌شود که ژن CD4 را در یک حالت هتروکروماتینی غیرقابل دسترس قرار می‌دهد.
- در فصل ۷، میکرو RNAها (miRNAs) در بخش فعال‌سازی سلول T شرح داده شدند. miRNAها در مسیرهای مهمی برای تنظیم ژنی و همچنین تنظیم بروز پروتئین در طی تکامل مشارکت دارند. همان طور که در فصل ۷ اشاره شد، Dicer یک آنزیم کلیدی در تولید miRNA می‌باشد. حذف Dicer در ردهٔ T، باعث از دست رفتن ترجیحی سلول‌های T تنظیمی و متعاقب آن ایجاد یک فنوتیپ اتوایمیون، مشابه با آنچه در عدم حضور FOXP3 اتفاق می‌افتد (در فصول ۱۵ و ۲۱ بحث خواهد شد)، می‌شود. فقدان Dicer در ردهٔ B منجر به توقف از مرحلهٔ سلول Pro-B به سلول Pre-B خواهد شد (این مورد متعاقباً به تفصیل شرح داده خواهد شد)، که عمدتاً به علت آپوپتوز افزایش یافته سلول‌های Pre-B می‌باشد. مطالعات حذف ژنی نشان داده‌اند که بسیاری از miRNAهای اختصاصی در تکامل لنفوسیتی نقش دارند.

بازآرایی و بروز ژن پذیرنده آنتی‌ژنی

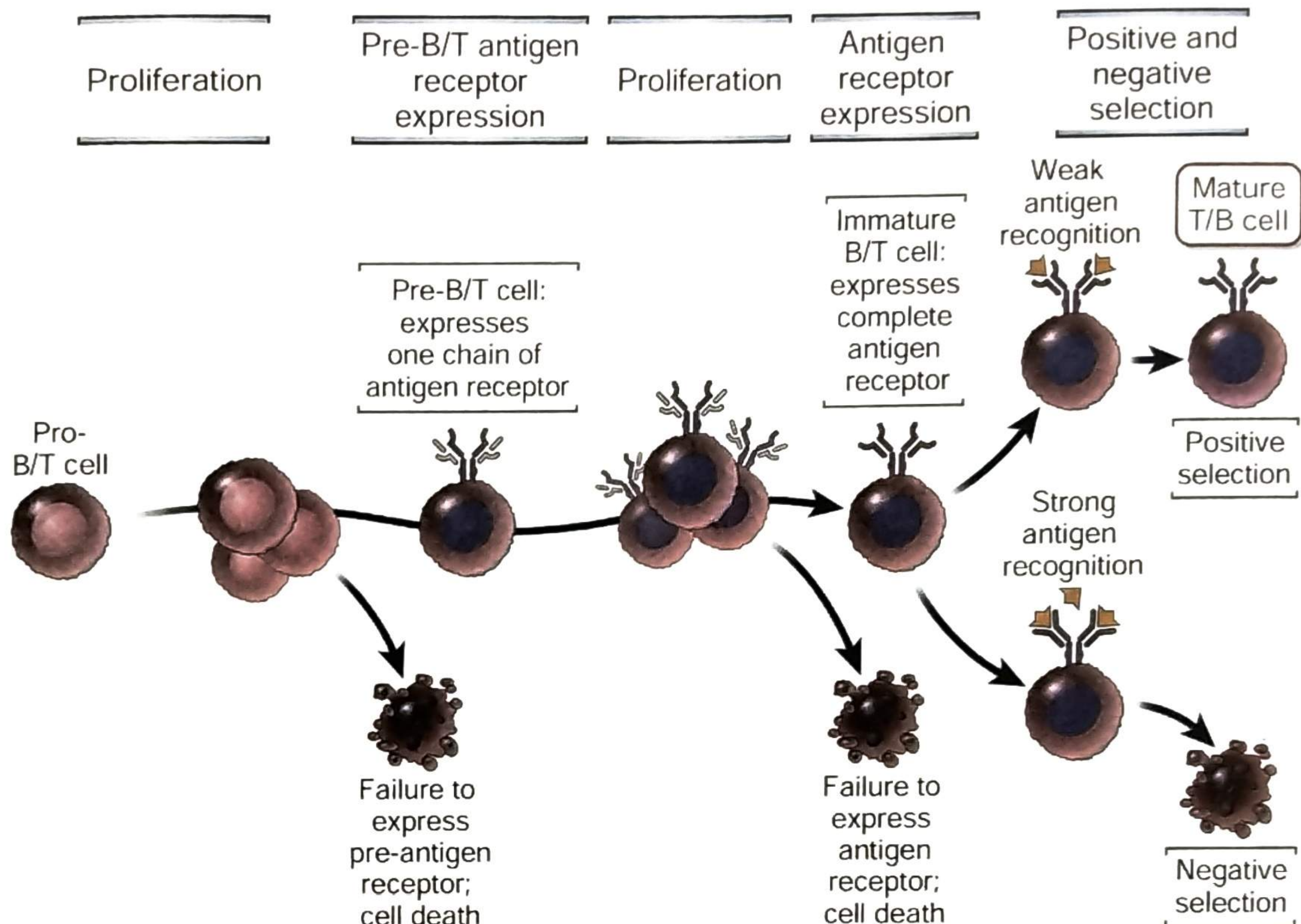
بازآرایی ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی واقعه ضروری در تکامل لنفوسیت است و این فرآیند مسئول تولید گنجینه ایمنی آداپتیو متنوعی می‌گردد. همان طور که در فصل‌های قبل بحث کردیم، هر کلون لنفوسیت‌های B یا T یک پذیرنده آنتی‌ژنی با ساختار منحصر به فرد برای اتصال به آنتی‌ژن تولید می‌کند. در هر فرد، ممکن است $۱۰^۷$ تا $۱۰^۹$ کلون‌های لنفوسیت B و T مختلف وجود داشته باشد، که هر یک پذیرنده منحصر بفردی دارد. توانایی هر فرد برای تولید گنجینه‌های لنفوسیتی بزرگ و متنوع به صورتی تکامل یافته است که تعداد بسیار کمی از ژن‌ها می‌توانند تعداد زیادی از

ملکول‌های Ig و TCR را ایجاد کنند که هر یک قادر به اتصال به یک آنتی‌ژن متفاوت هستند. ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی عملکردی، در سلول‌های B نابالغ در مغز استخوان و در سلول‌های T نابالغ در تیموس در اثر فرآیند بازآرایی ژنی تولید می‌شوند. در این فرآیند، قطعات ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژن به صورت تصادفی ترکیب شده و تنوع توالی نوکلئوتیدی در یکی از اتصالات ایجاد می‌شود، که منجر به تولید تعداد زیادی از اگزون‌های کد کننده نواحی متغیر می‌گردد. حوادث بازآرایی DNA که به تولید پذیرنده‌های آنتی‌ژنی می‌انجامد، به حضور آنتی‌ژن‌ها وابسته نیست و تحت تأثیر آنتی‌ژن‌ها قرار نمی‌گیرد. به عبارت دیگر، همانطور که در فرضیه گزینش کلونی پیشنهاد می‌شود، پذیرنده‌های آنتی‌ژنی متنوع پیش از مواجهه با آنتی‌ژن‌ها بارز می‌گردند (شکل ۷-۱ را ببینید). جزئیات مولکولی بازآرایی ژن پذیرنده آنتی‌ژنی در قسمت‌های بعدی این فصل بحث می‌شود.

فرایندهای گزینش که به گنجینه لنفوسیت‌های B و T شکل می‌دهد

فرآیند تکامل لنفوسیتی دارای مراحل متعددی است، که نقاط کنترل (checkpoints) نامیده می‌شوند، و در آنها سلول‌های در حال تکامل مورد آزمون قرار می‌گیرند و تنها زمانی که مراحل اولیه با موفقیت کامل شوند به مراحل تکامل بعدی ادامه می‌دهند. یکی از این نقاط کنترل تکاملی تولید موفق یکی از دو زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی پروتئین پذیرنده آنتی‌ژنی است و نقطهٔ کنترل دوم نیازمند زنجیره دوم و در نتیجه سرهم‌شدن کامل پذیرنده می‌باشد. عبور از این نقاط کنترل تکاملی نیازمند یک مکانیسم کنترل کیفیت بوده که باعث این اطمینان می‌شود که تنها لنفوسیت‌هایی که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی کامل را تولید کرده‌اند، و احتمالاً دارای عملکرد می‌باشند برای بلوغ انتخاب شوند. فرآیندهای انتخابی بیشتر پس از بروز پذیرنده‌های آنتی‌ژن عمل می‌کنند و موجب حذف لنفوسیت‌های بالقوهٔ مضر و خود واکنش‌گر و متعهدشدن سلول‌های در حال تکامل به رده‌های خاص می‌شود (توجه داشته باشید که واژه نقطه کنترلی (checkpoint) جهت توصیف پدیده‌های بسیار مختلفی در زمینه فعال‌شدن ایمنی محیطی و همچنین در ایمنوتراپی سرطان به کار برده می‌شود [فصل ۱۸ را ببینید]). در ادامه اصول کلی رویدادهای گزینش به طور خلاصه آورده خواهد شد.

پیش‌پذیرنده‌های آنتی‌ژنی (pre-antigen receptors) و پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سیگنال‌هایی را به لنفوسیت‌های در حال تکامل می‌فرستند که برای بقاء این سلول‌ها و تکثیر و ادامه بلوغ آنها لازم هستند (شکل ۳-۸). پیش‌پذیرنده‌های آنتی‌ژنی که در سلول‌های B، پذیرنده‌های سلول pre-B (pre-BCRs) و در سلول‌های T، pre-TCRs نامیده می‌شوند، ساختارهای سیگنال دهنده‌ای هستند که در طی تکامل سلول‌های B و T بارز می‌شوند و تنها یکی از دو زنجیرهٔ پلی‌پپتیدی موجود در پذیرندهٔ آنتی‌ژن بالغ را دارا می‌باشند. سلول‌های رده لنفوسیت B که به طور موفق ژن‌های زنجیره سنگین Ig را بازآرایی می‌کنند، پروتئین زنجیره سنگین μ را بارز می‌کنند و یک پیش‌پذیرنده آنتی‌ژنی به نام پذیرنده سلول pre-B را ایجاد می‌نمایند. به صورت مشابه، سلول‌های T در حال تکامل که بازآرایی ژن زنجیره TCRβ در آنها موفق بوده است پروتئین زنجیره TCRβ را تولید می‌کنند و پیش‌پذیرنده آنتی‌ژنی به نام pre-TCR را ایجاد می‌نمایند. pre-BCR و pre-TCR با پروتئین‌ها کمپلکس‌هایی تشکیل می‌دهند که سیگنال‌های بقاء، تکثیر، پدیده حذف آللی (allelic exclusion) (که بعداً بحث می‌شود) و تکامل بعدی سلول‌های B و T را فراهم می‌کنند. به علت اضافه‌شدن تصادفی نوکلئوتیدها در نقاط اتصال بین قطعات ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژن که در طول تکامل لنفوسیت به هم می‌پیوندند و همچنین کد سه‌تایی برای تعیین اسیدهای آمینه، تنها حدود یکی از سه بازآرایی ژنی پذیرنده آنتی‌ژن داخل چارچوب (inframe) بوده و بنابراین توانایی تولید یک پروتئین با طول مناسب را خواهند داشت. چنین بازآرایی موفقی گاهی اوقات بازآرایی مؤثر (productive rearrangement) نامیده می‌شود. سلول‌هایی که بازآرایی‌های خارج از چارچوب یا غیرمؤثر در لوکوس‌های زنجیره Igμ و TCRβ انجام می‌دهند، به علت عدم بروز پیش‌پذیرنده آنتی‌ژنی و در نتیجه عدم دریافت سیگنال‌های بقاء ضروری دچار مرگ برنامه‌ریزی شده می‌شوند. بنابراین بیان پذیرنده pre-antigen نقطه کنترل اول در طول تکامل لنفوسیتی است.



شکل ۳-۸. مراحل بازرسی checkpoints در بلوغ لنفوسیتی. در حین تکامل، لنفوسیت‌هایی که پذیرنده‌های لازم برای ادامه تکثیر و بلوغ را بارز می‌نمایند، برای بقا انتخاب می‌شوند و سلول‌هایی که پذیرنده‌های عملکردی را بارز نمی‌کنند، در اثر آپوپتوز از بین می‌روند. علاوه بر این، انتخاب مثبت و منفی، سلول‌های با ویژگی‌های مفید را حفظ می‌کند. حضور مراحل بازرسی متعدد تضمین می‌کند که تنها سلول‌هایی با پذیرنده‌های مفید بلوغ خود را کامل می‌نمایند.

در مرحلهٔ بعدی بلوغ، سلول‌های B و T در حال تکامل، پذیرنده‌های آنتی‌ژنی کامل را بارز می‌کنند و براساس آنچه‌که این پذیرنده‌ها می‌توانند شناسایی کنند، برای بقاء انتخاب می‌شوند. لنفوسیت‌هایی که با موفقیت از نقطهٔ کنترل پذیرندهٔ Pre-antigen عبور کرده‌اند، به بازآرایی ادامه داده و ژن‌های کد کنندهٔ زنجیرهٔ دوم BCR یا TCR را بارز می‌کنند و همچنین پذیرنده آنتی‌ژنی کامل را در حالی که هنوز نابالغ هستند، بارز می‌نمایند. در این مرحله نابالغ، سلول‌هایی که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی مفید را بارز می‌کنند احتمالاً حفظ می‌شوند و سلول‌های بالقوه خطرناک که ساختارهای خودی را با میل زیاد شناسایی می‌کنند، ممکن است حذف شوند یا مجبور به تغییر پذیرنده‌های آنتی‌ژنی خود گردند (شکل ۳-۸ را ببینید).

فرآیندی به نام **گزینش مثبت** (positive selection) باعث بقای لنفوسیت‌های بالقوه مفید می‌شود. در رده سلول T، گزینش مثبت، بلوغ سلول‌های T با پذیرنده‌هایی که به مولکول‌های MHC خودی متصل می‌شوند را تضمین می‌نماید. همچنین، بیان گیرنده کمکی روی سلول‌های T (CD4 و CD8) برای شناخت نوع مناسب مولکول‌های MHC (به ترتیب MHC کلاس I یا MHC کلاس II) می‌باشد. سلول‌های T بالغ که پیش‌سازهای آنها در تیموس مورد گزینش مثبت توسط مولکول‌های MHC خودی قرار

گرفته‌اند، می‌توانند آنتی‌ژن‌های پپتیدی بیگانه‌ای را شناسایی کنند که توسط همان مولکول‌های MHC خودی روی سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن در بافت‌های محیطی ارائه می‌شوند. در ردهٔ سلولی B گزینش مثبت باعث حفظ سلول‌های بیان‌کنندهٔ پذیرنده می‌گردد و با تولید زیررده‌های مختلف سلول B در ارتباط است.

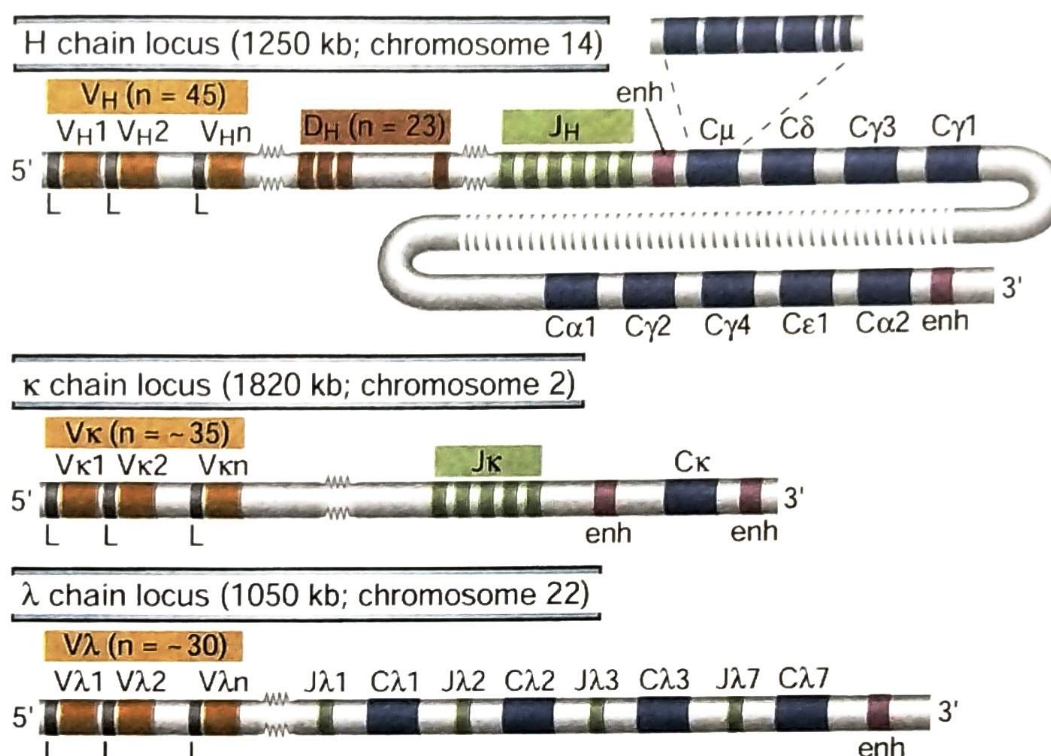
گزینش منفی (negative selection) فرایندی است که در آن لنفوسیت‌های در حال تکاملی که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی آنها به طور قوی به آنتی‌ژن‌های خودی در اندام لنفاوی زایا متصل می‌شوند، حذف می‌گردند. سلول‌های B و T در حال تکامل، مدت کوتاهی پس از بروز پذیرنده‌های آنتی‌ژنی، به این روند گزینش منفی مستعد هستند. سلول‌های T در حال تکامل با میل اتصال زیاد برای آنتی‌ژن‌های خودی توسط آپوپتوز حذف می‌شوند، این پدیده **حذف کلونال** (clonal deletion) نام دارد. در سلول‌های B نابالغ که قویاً با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش می‌دهند ممکن است بازآرایی مجدد ژن Ig القا گردد و بنابراین از واکنش‌دهی علیه خود اجتناب می‌کنند. این پدیده، **ویرایش پذیرنده** (receptor editing) نام دارد. اگر ویرایش موفق نباشد سلول‌های خودواکنشگر B می‌میرند که همچنین **حذف کلونی** خوانده می‌شود. گزینش منفی لنفوسیت‌های نابالغ، مکانیسم مهمی برای حفظ تحمل به بسیاری از آنتی‌ژن‌های خودی است؛ این پدیده **تحمل مرکزی** نام دارد زیرا در اندام‌های لنفاوی مرکزی (زایا) رخ می‌دهد (فصل ۱۵ را ببینید).

با این معرفی، به یک بحث مفصل‌تر دربارهٔ بلوغ لنفوسیت‌ها خواهیم پرداخت، و بحث را با وقایع کلیدی در این فرآیند یعنی بازآرایی و بروز ژن‌های پذیرندهٔ آنتی‌ژنی آغاز خواهیم کرد.

بازآرایی ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی در لنفوسیت‌های B و T

ژن‌هایی که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی متنوع لنفوسیت‌های B و T هر فرد راکد می‌کنند از طریق نوترکیبی قطعات ژنی نواحی متغیر (variable[V]) با قطعات ژنی اتصالی (joining [J]) و/یا نواحی تنوع (diversity[D]) به وجود می‌آیند. یک اگزون جدید بازآرایی شده برای هر ژن پذیرنده آنتی‌ژنی با اتصال یک قطعه ژنی V خاص از نواحی بالادست دور به قطعه پایین دست روی همان کروموزوم ساخته می‌شود. این فرایند تخصصی در بازآرایی ژنی خاص یک ناحیه، به نام **نوترکیبی V(D)J** نامیده می‌شود. روشن‌ساختن مکانیسم‌های بازآرایی ژنی پذیرنده آنتی‌ژنی، و در نتیجه اساس تشکیل تنوع ایمنی، یکی از دستاورهای با ارزش ایمنی‌شناسی جدید است.

اولین آگاهی‌ها در مورد اینکه چگونه از یک مقدار محدود DNA کدکننده در ژنوم، میلیون‌ها پذیرنده آنتی‌ژنی مختلف ساخته می‌شود، از بررسی‌های توالی اسید آمینه در مولکول‌های Ig به دست آمد. این بررسی‌ها نشان داد که زنجیره‌های پلی‌پپتیدی بسیاری از آنتی‌بادی‌های مختلف از یک ایزوتیپ مشابه، در توالی‌های یکسانی در انتهاهای C-terminal خود مشترک می‌باشند (که در واقع دومین‌های ثابت زنجیره‌های سبک و سنگین هستند) اما به طور قابل ملاحظه‌ای در توالی‌های نواحی انتهایی N-terminal که مربوط به دومین‌های متغیر آنتی‌بادی‌ها هستند، با یکدیگر متفاوتند (فصل ۵ را ببینید). برخلاف یکی از اصول اساسی ژنتیک مولکولی که به صورت فرضیه یک ژن - یک پلی‌پپتید بیان شد، در سال ۱۹۶۵ ایمنی‌شناسان چنین ادعا کردند که هر زنجیره آنتی‌بادی در حقیقت توسط حداقل ۲ ژن، یکی متغیر و دیگری ثابت کد می‌شود و هر دو از لحاظ فیزیکی در سطح DNA یا RNA پیامبر (mRNA) با یکدیگر ترکیب می‌شوند تا در نهایت به پروتئین‌های Ig عملکردی تبدیل شوند. مدارک مستند بر این فرضیه بیش از یک دهه بعد ارائه شد، هنگامی که سوسومو تونگاوا (Susumu Tonegawa) نشان داد که ساختار ژن‌های Ig در سلول‌های یک تومور تولیدکننده آنتی‌بادی به نام میلوما (myeloma) یا پلاسماسیتوما (plasmocytoma) از ساختار بافت‌های جنینی یا بافت‌های غیرلنفاوی غیرمتعهد به تولید Ig، متفاوت است. این تفاوت‌ها به این علت است که قطعات DNA کدکننده زنجیره‌های سنگین و سبک Ig به صورت جدا از هم در لوکوس‌های توارثی (یا ژرم‌لاین) در سلول‌های B در حال تکامل و نه در انواع سلولی دیگر گردهم آمده و اتصال می‌یابند. علاوه بر این، بازآرایی‌های مشابه در حین تکامل سلول T در لوکوس‌های کدکننده زنجیره‌های پلی‌پپتیدی



شکل ۴-۸ سازمان‌یابی لوکوس‌های ایمونوگلبولین انسان در ژرم‌لاین. لوکوس زنجیره سنگین، زنجیره سبک κ و زنجیره سبک λ انسان نشان داده شده‌اند. تنها ژنهای دارای عملکرد نشان داده شده‌اند، ژنهای کاذب برای سادگی حذف شده‌اند. اگزون‌ها و اینترون‌ها در مقیاس اصلی نشان داده نشده‌اند. هر ژن C_H به صورت یک قطعه نشان داده شده است در حالی که از چندین اگزون تشکیل یافته است مثل $C\mu$. قطعات ژنی شامل: L، راهبر (معمولاً توالی سیگنال نامیده می‌شود)؛ V، متغیر؛ D، تنوع؛ J، الحاقی؛ C، ثابت و enh، افزاینده می‌باشند. در این شکل و شکل بعدی، ساختارهای لوله‌ای، قطعات دو رشته‌ای کروموزوم‌ها را با انتهای ′۵ و ′۳ نمایش می‌دهند که به رشته‌ای کد کننده اشاره دارد.

TCR رخ می‌دهند. بازآرایی ژن پذیرنده آنتی‌ژن هنگامی به خوبی روشن می‌شود که سازمان‌یابی غیربازآرایی شده توارثی (ژرم‌لاین) ژن‌های TCR و Ig توصیف شود و سپس بازآرایی آنها در حین بلوغ لنفوسیتی توضیح داده شود.

سازمان ژن‌های ایمونوگلبولین و پذیرنده سلول T در ژرم‌لاین

ژن‌های Ig و TCR در ژرم‌لاین از چندین قطعه DNA تشکیل شده‌اند که در همه سلول‌ها از نظر مکانی جدا از یکدیگر می‌باشند و در لنفوسیت‌های در حال تکامل با یکدیگر ترکیب می‌شوند. در ابتدا لوکوس Ig و سپس لوکوس TCR در مقایسه با Ig شرح داده می‌شود.

سازمان‌یابی لوکوس‌های ژنی ایمونوگلبولین

سه لوکوس مجزا به ترتیب، تمام زنجیره‌های سنگین Ig، زنجیره سبک Igκ و زنجیره سبک Igλ را کد می‌نمایند. هر لوکوس بر روی یک کروموزوم مجزا قرار گرفته است. سازمان‌یابی ژن‌های Ig انسان در شکل ۴-۸ نشان داده شده است. اساساً ژنهای Ig در تمام پستانداران به طور مشابهی سازمان یافته‌اند، اگرچه جایگاههای کروموزومی و تعداد و ترتیب قطعات ژنی مختلف در هر لوکوس متفاوت می‌باشند.

در انتهای ′۵ هر یک از لوکوس‌های Ig، یک دسته از قطعات ژنی V (variable) قرار دارند، که هر کدام در حدود ۳۰۰ جفت باز (bp) طول دارد. تعداد قطعات ژنی V عملکردی در میان لوکوس‌های مختلف Ig و نیز در میان گونه‌های مختلف، تفاوت قابل توجهی دارند. برای مثال، در انسان‌ها در حدود ۳۵ ژن V عملکردی در لوکوس زنجیره سبک κ در حدود ۳۰ ژن V در لوکوس λ و در حدود ۴۵ ژن در لوکوس زنجیره سنگین وجود دارد، در حالی که در موش‌ها، حدود ۳۰ ژن V عملکردی در لوکوس κ دارد، لوکوس زنجیره

سبک λ تنها ۲ ژن V و لوکوس زنجیره سنگین حدود ۲۵۰ ژن دارد. در هر دو گونه قطعات ژنی V هر لوکوس توسط قطعات بزرگ DNA، تا ۲۰۰۰ کیلوباز (kb) از هم فاصله گرفته‌اند. در انتهای َ۵ هر قطعه V یک اگزون راهبر (leader) قرار دارد که ۲۰ تا ۳۰ واحد انتهای آمینی پروتئین ترجمه شده را کد می‌کند. این واحدها به طور ملایم هیدروفوبیک بوده و پپتیدهای راهبر (یا سیگنال) را می‌سازند. توالی‌های راهبر یا سیگنال در تمام پروتئین‌های غشاء گذر و ترشحی تازه سنتز شده، وجود دارند و در هدایت پلی‌پپتیدهای nascent در حال ترجمه بر روی ریبوزوم‌ها جهت اتصال به یک کمپلکس سیتوزولی که این ریبوزوم‌های خاص را به غشاء شبکه اندوپلاسمی متصل می‌کند شرکت دارند تا انتقال پروتئین‌ها را امکان‌پذیر کند. در اینجا توالی‌های سیگنال به سرعت شکسته شده و در پروتئین‌های بالغ وجود ندارند. در بالادست هر اگزون راهبر یک پروموتر (promoter) ژن V وجود دارد که در این ناحیه نسخه‌برداری می‌تواند آغاز گردد، اما همانطور که در زیر توضیح داده می‌شود، برای نسخه‌برداری با حداکثر کارآیی، این فرایند پس از بازآرایی انجام می‌گیرد.

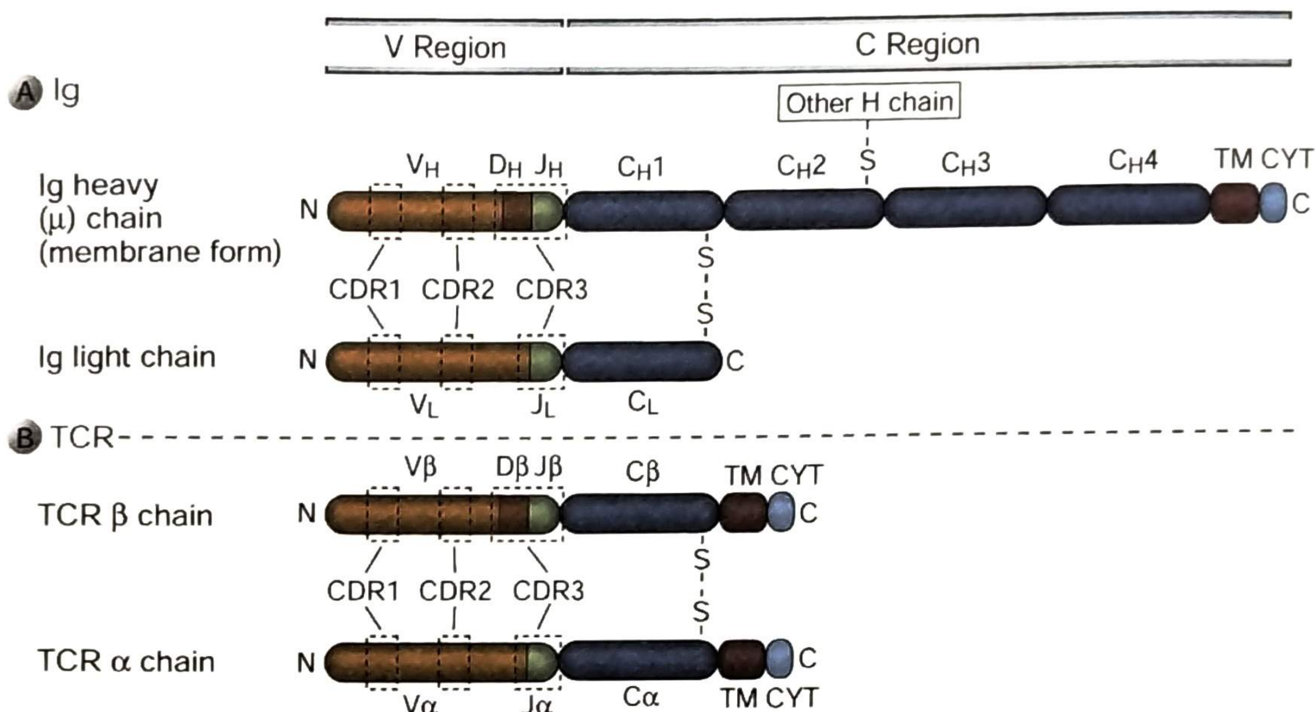
در فواصل مختلفی از انتهای ′۳ قطعات ژنی V، چندین قطعهٔ J (Joining) وجود دارند که معمولاً به طول ۳۰ تا ۵۰ جفت باز می‌باشند و توسط توالی‌های غیر کدکننده از یکدیگر جدا می‌شوند. بین قطعات V و J در لوکوس IgH، قطعات اضافی دیگری به نام قطعات D (Diversity) وجود دارند. قطعات D در لوکوس‌های زنجیرهٔ سبک Ig یافت نمی‌شوند. همانند ژن‌های V، تعداد ژن‌های D و J نیز در لوکوس‌های مختلف Ig و گونه‌های مختلف متفاوت است.

ژن‌های ناحیه ثابت (C) در ناحیه ′۳ قطعات J قرار گرفته‌اند. هر لوکوس Ig دارای بازآرایی و تعداد ژن‌های ناحیه C خاصی است. در انسان، لوکوس زنجیره سبک Igκ یک ژن C (C_κ) منفرد دارد و لوکوس زنجیره سبک λ دارای چهار ژن C عملکردی (C_λ) می‌باشد. لوکوس زنجیره سنگین Ig، ۹ ژن C (C_H) دارد که پشت سرهم قرار گرفته‌اند و کدکنندهٔ نواحی C، ۹ ایزوتایپ و زیر نوع مختلف Ig می‌باشند (به فصل ۵ نگاه کنید). هر یک از ژن‌های C_λ و C_κ متشکل از یک اگزون منفرد هستند که کل ناحیهٔ C زنجیره‌های سبک را کد می‌کند. برعکس، هر ژن C_H از ۵ یا ۶ اگزون تشکیل شده است. ۳ یا ۴ اگزون (هر کدام از آنها از نظر اندازه با یک قطعهٔ ژنی V مشابه هستند) هر کدام کدکننده دومن C_H از زنجیر سنگین Ig می‌باشند و ۲ اگزون کوچکتر، انتهای کربوکسی شکل غشایی هر زنجیره سنگین Ig را که شامل دومین‌های غشاء گذر و سیتوپلاسمی زنجیره‌های سنگین می‌باشد، کد می‌کنند (به شکل ۵A-۸ نگاه کنید).

قطعات ژنی V، J و D (در صورت وجود) جهت تشکیل توالی کدکننده دومن متغیر زنجیره‌های آنتی‌بادی کنار یکدیگر قرار می‌گیرند (شکل ۵A-۸ را ببینید). در یک پروتئین زنجیره سبک Ig (κ یا λ)، دومن V توسط قطعات ژنی بازآرایی شده V و J کد می‌شود، در حالی که در پروتئین زنجیره سنگین Ig، دومین V توسط قطعات ژنی نوترکیب شده V، D و J کد می‌گردد. در دومین‌های متغیر زنجیره سنگین ایمونوگلبولین، قطعات اتصالی غیر ژرم‌لاین بین قطعات بازآرایی شده V و D و قطعات D و J و همچنین توالی‌های ژرم‌لاین خود قطعات D و J سومین ناحیه بسیار متغیر را تشکیل می‌دهند (فصل ۵ را ببینید). توالی اتصالی بین قطعات V و J بازآرایی شده و نیز خود قطعه J سومین ناحیه بسیار متغیر زنجیرهٔ سبک Ig را می‌سازد. CDR1 و CDR2 در قطعه ژنی V کد می‌شوند.

یک زنجیره سبک کامل Ig یا زنجیره پروتئینی سنگین شامل یک دومن V کد شده توسط یک اگزون بازآرایی شده VJ یا VDJ ادغام شده به یک دومن یا دومن‌های C می‌باشد. کنار هم قرار گرفتن دومن‌های V و C در مرحلهٔ بازآرایی DNA اتفاق نمی‌افتد بلکه به وسیلهٔ RNA-splicing برش و وصل مجدد RNA نسخه ژن Ig بازآرایی شده رخ می‌دهد.

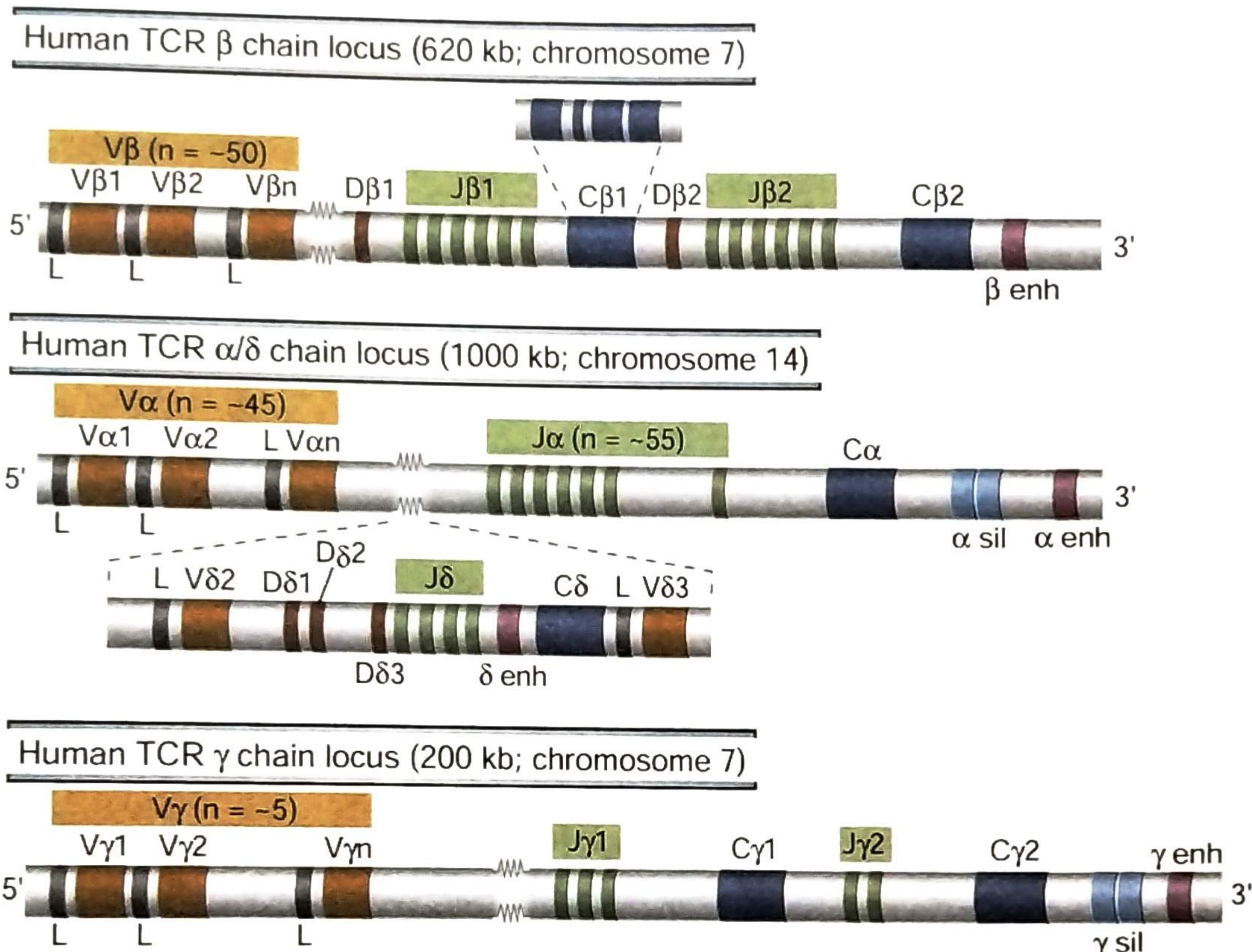
توالی‌های غیر کدکننده در لوکوس‌های Ig نقش مهمی در نوترکیبی و بیان ژن دارند. همان طور که بعداً خواهیم دید، توالی‌هایی که موجب نوترکیبی قطعات ژنی مختلف می‌گردند، در کنار هر قطعه کدکننده در ژن‌های Ig یافت می‌گردند. همچنین پروموترهای ژنی V و سایر اجزاء تنظیم کننده *cis*-acting نظیر نواحی کنترل لوکوس (locus control region)، افزاینده‌ها (enhancers)، و خاموش کننده‌ها (silencers) نیز وجود دارند که بروز ژن را در سطح نسخه‌برداری تنظیم می‌کنند.



شکل ۵-۸. دومین‌های پروتئین‌های ایمونوگلبولین (Ig) و پذیرنده سلول T (TCR). **A.** دومین‌های زنجیره‌های سبک و سنگین Ig، **B.** دومین‌های زنجیره‌های α و β TCR نشان داده شده است. ارتباط بین قطعات ژنی TCR و Ig و ساختمان دومین‌های زنجیره‌های پلی‌پپتیدی پذیرنده آنتی‌ژنی نشان داده شده است. نواحی متغیر (V) و ثابت (C) هر پلی‌پپتید توسط قطعات ژنی مختلف کد می‌شوند. محل پیوندهای دی‌سولفیدی (S-S) داخل زنجیره‌ای و بین زنجیره‌ای تقریبی است. مناطق بسیار متغیر (شاخص‌های مکمل) توسط خط‌چین نشان داده شده‌اند. در زنجیره μ Ig و زنجیره‌های α و β TCR، دومین‌های داخل غشایی (TM) و سیتوپلاسمی (CYT) توسط اگزون‌های جداگانه کد می‌شوند. C: انتهای کربوکسی؛ N: انتهای آمینی.

سازمان‌یابی لوکوس‌های ژنی پذیرنده سلول T

هر کدام از لوکوس‌های TCR ژرم‌لاین با یک روش بسیار مشابه با لوکوس‌های Ig که پیشتر شرح داده شد آرایش یافته‌اند، به طوری که یک دسته از چندین قطعهٔ ژن V در سمت ′۵ قرار دارد و به دنبال آن قطعات D (تنها در لوکوس‌های β و δ)، و متعاقب آن دسته‌ای از قطعات J جای گرفته‌اند و همهٔ اینها در بالادست ژن‌های ناحیهٔ C می‌باشند (شکل ۶-۸). در لوکوس β انسانی، حدود ۵۰ قطعهٔ ژنی V، ۲ قطعهٔ ژنی D و ۱۲ قطعهٔ ژنی J و در لوکوس α ۴۵ قطعهٔ V، و ۵۰ قطعهٔ J وجود دارد. لوکوس‌های x و δ به مراتب قطعات ژنی کمتری از α و β دارند در مجموع فقط ۷ ژن V دارند. در بالادست هر ژن TCR V یک اگزون وجود دارد که یک پپتید راهبر را کد می‌کند و بالادست هر اگزون راهبر یک پروموتر برای هر ژن V قرار دارد. در پروتئین‌های TCR β و δ، دومن V به وسیله قطعات ژنی V، D و J و در پروتئین‌های TCR α و γ دومن V به وسیلهٔ قطعات ژنی V و J کد می‌شوند. در تمام این دومن‌های V، CDR1 و CDR2 توسط توالی‌های ژرم‌لاین درون قطعات ژن V کد می‌شوند. CDR3 هم در زنجیره TCRβ و هم در TCRγ به وسیلهٔ یک قطعه D و یک قطعه J و همچنین توالی‌های اتصالی غیرژرم‌لاین که مابین قطعات V، D و J اضافه می‌شوند، کد می‌شود. CDR3 در هر زنجیره α و γ توسط قطعات اتصالی غیرژرم‌لاین مابین قطعات V و J و به وسیلهٔ خود قطعه J به تنهایی کد می‌شود. دو ژن C در هر لوکوس TCRβ و TCRγ انسان وجود دارد. اما تنها یکی در هر کلون سلول T استفاده می‌شود، و هر کدام از این دو با قطعات J سمت ′5 خود ارتباط دارد. فقط یک ژن C در هر لوکوس α و δ وجود دارد. هر یک از ژن‌های نواحی C در TCR از چهار اگزون تشکیل شده‌اند که ناحیه C خارج سلولی، دومن Ig، ناحیهٔ کوتاه لولا، قطعه غشاءگذر و دم سیتوپلاسمی را کد می‌کنند.



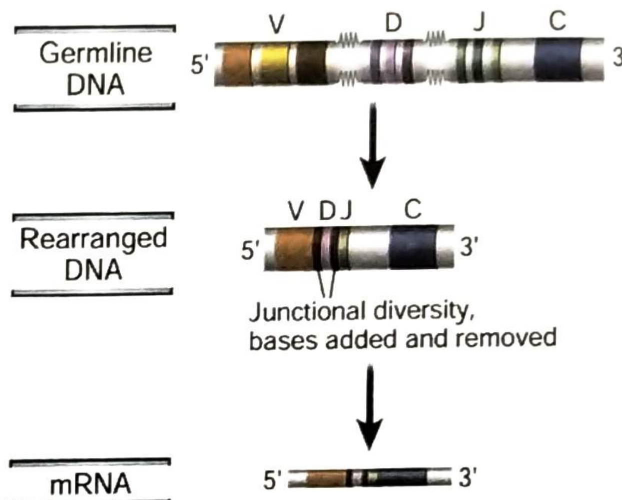
شکل ۶-۸. سازمان‌دهی لوکوس‌های ژن پذیرنده سلول T (TCR) ژرم‌لاین در انسان. لوکوس‌های زنجیره‌های β، α، γ و δ انسان نشان داده شده است. اگزون‌ها و اینترون‌ها در مقیاس مناسب رسم نشده‌اند و ژن‌های کاذب غیر عملکردی نشان داده نشده‌اند. هر ژن ثابت (C) به صورت یک قطعه منفرد نشان داده شده اما از چندین اگزون تشکیل یافته است، همانطور که در مورد $C\beta8$ نشان داده شده است. قطعات ژنی شامل L، راهبر (معمولاً توالی سیگنال نامیده می‌شود)؛ V، متغیر ؛ D، تنوع؛ J الحاقی؛ C، ثابت؛ enh، افزاینده؛ sil (خاموش‌کننده) (توالیهایی که نسخه‌برداری ژنی TCR را تنظیم می‌کنند) می‌باشند.

ارتباط قطعات ژنی TCR و بخش‌های مرتبط با پروتئین‌های TCR که توسط آنها کد می‌شوند، در شکل ۵B-۸ نشان داده شده است.

نوترکیبی V(D)J

سازمان یابی ژرم‌لاین لوکوس‌های TCR و Ig در تمام انواع سلول‌های بدن مطابق با آنچه که در بالا شرح داده شد، می‌باشد. ژن‌های ژرم‌لاین نمی‌توانند به صورت mRNA نسخه‌برداری شوند که پروتئین‌های پذیرنده آنتی‌ژنی عملکردی را کد کنند. ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی کارا فقط در لنفوسیت‌های B و T در حال تکامل و پس از وقایع بازآرایی DNA ایجاد می‌شوند که این بازآرایی‌ها سبب می‌گردند تا قطعات ژنی V، D (در صورت وجود)، و J به صورت تصادفی انتخاب شوند و در کنار هم قرار گیرند.

روند نوترکیبی V(D)J در هر لوکوس Ig یا TCR؛ شامل بازآرایی یک قطعه ژن V، یک قطعه D (فقط در لوکوس زنجیره سنگین Ig و لوکوس زنجیره TCRβ و δ) و یک قطعه J در هر لنفوسیت برای تشکیل یک اگزون منفرد V(D)J می‌باشد که ناحیهٔ متغیر پروتئین پذیرندهٔ آنتی‌ژنی را کُد خواهد کرد (شکل ۷-۸). در زنجیره سبک Ig و لوکوس‌های γ و TCR α که فاقد قطعات D هستند یک فرآیند بازآرایی به صورت تصادفی یک قطعه ژن V را به یک



شکل ۷–۸ بررسی کلی نوترکیبی V(D)J. جهت سادگی فقط تعداد کمی از قطعات ژنی V، D و J نشان داده شده‌اند.

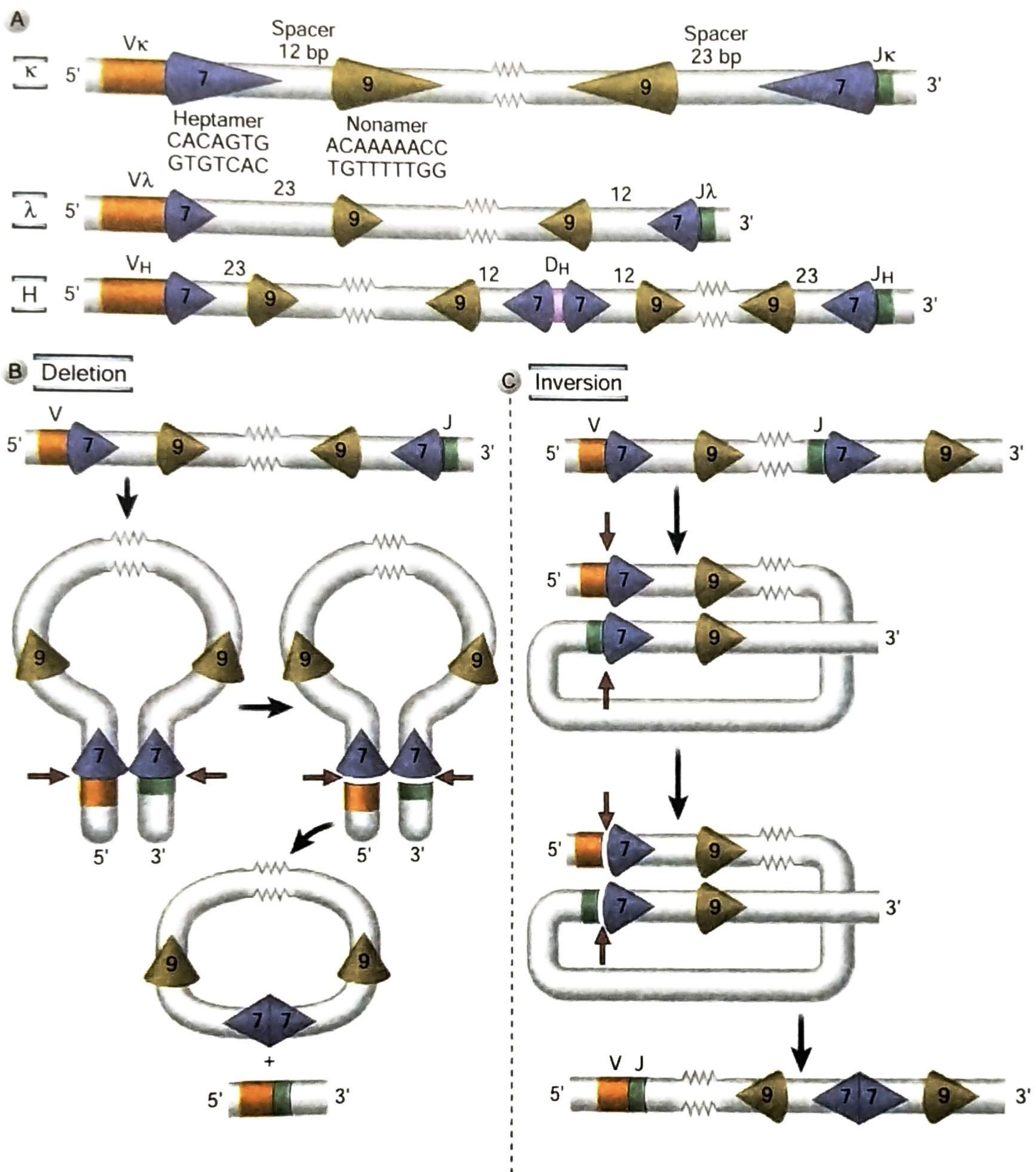
قطعهٔ J که این قطعه نیز به طور تصادفی انتخاب شده است، متصل می‌کند. لوکوس‌های IgH و δ و $TCR\beta$ که حاوی قطعات D هستند و در این لوکوس‌ها دو بازآرایی متوالی مورد نیاز می‌باشد، ابتدا اتصال D به J و سپس اتصال قطعهٔ V به قطعهٔ متصل شدهٔ DJ که هر قطعه به صورت تصادفی از گروه توارثی قطعات V، D یا J انتخاب می‌شوند. هر فرایند نوترکیبی شامل تعدادی مراحل است. در ابتدا، کروماتین در مناطق خاصی از کروموزوم باز می‌گردد تا قطعات ژنی پذیرندهٔ آنتی‌ژنی در دسترس آنزیم‌هایی قرار گیرند که نوترکیبی را میانجیگری می‌کنند. نوترکیبی، سبب کنار هم قرارگرفتن دو قطعه ژنی انتخاب شده که در فواصل کروموزومی طولانی از یکدیگر هستند، می‌شود. سپس شکستگی‌هایی در زنجیره DNA دو رشته‌ای در انتهای کدکنندهٔ هر دو قطعه ایجاد می‌شود، نوکلئوتیدهایی در انتهاهای شکستگی‌ها اضافه یا حذف می‌شوند و در نهایت انتهاهای پردازش شده به یکدیگر متصل می‌شوند تا ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی متنوع ایجاد شوند و این ژن‌ها به صورت مؤثر نسخه‌برداری می‌گردند. نواحی C در پایین‌دست اگزون V(D)J بازآرایی شده قرار دارند که توسط اینترون J-C ژرم‌لاین از آن جدا شده‌اند. این ژن بازآرایی شده به شکل یک نسخه RNA اولیه (هسته‌ای) نسخه‌برداری می‌شود. برش و پیوند RNA، اگزون راهبر، اگزون V(D)J و اگزون‌های ناحیه C را کنار یکدیگر می‌آورد و mRNA را شکل می‌دهد که می‌تواند ترجمه شود و باعث تولید یکی از زنجیره‌های پذیرندهٔ آنتی‌ژنی گردد. استفاده از ترکیبات مختلف قطعات ژنی V، D و J و اضافه و حذف نوکلئوتیدها در محل‌های اتصال باعث تنوع زیاد پذیرنده‌های آنتی‌ژنی می‌شود که بعداً با جزئیات بیشتر بحث می‌شود. همچنین، به دلیل اینکه ترکیب قطعات ژنی و اتصالات بین آنها در هر لنفوسیت B یا T در حال تکامل متفاوت است، هر سلول و اخلاف کلونال آنها یک پذیرنده آنتی‌ژنی متمایز را تولید می‌کنند.

سیگنال‌های شناسایی که نوترکیبی V(D)J را پیش می‌برند

پروتئین‌های بسیار اختصاصی لنفوسیتی که نوترکیبی V(D)J را واسطه‌گری می‌کنند توالی‌های DNA به نام توالی‌های سیگنال نوترکیبی (Recombination siqnal sequences) (RSS) را که در 3′ هر قطعهٔ ژنی V، 5′ هر قطعهٔ J و هر دو طرف هر قطعهٔ D قرار دارند را شناسایی می‌کنند (شکل ۸A–۸).

توالی‌های سیگنال نوترکیبی، شامل ۷ نوکلئوتید بسیار حفاظت‌شده، به نام هپتامر (heptamer) معمولاً CACAGTG، که در کنار توالی کدکننده قرار دارند می‌باشند؛ به دنبال هپتامر، دقیقاً فاصله‌ای به اندازه ۱۲ یا ۲۳ نوکلئوتید محافظت نشده وجود دارد و پس از آن ۹ نوکلئوتید محافظت‌شده غنی از قطعات A-T به نام نونامر (nonamer) قرار گرفته‌اند. بنیان‌های اختصاصی در هپتامر و نونامر در اتصال آنزیم ریکامبیناز، که اتصالات را انجام می‌دهد و در قسمت بعدی شرح داده خواهد شد، شرکت دارند. فاصله‌گذارهای (spacers) ۱۲ و ۲۳ نوکلئوتیدی به ترتیب مطابق با یک یا دو پیچ از یک هلیکس DNA هستند و همان‌طور که در قسمت بعدی شرح داده می‌شود، این اطمینان را می‌دهند که دو RSS مجزا، هر کدام مجاور یک قطعه ژنی کدکننده متفاوت، برای نوترکیبی در نزدیک دیگری قرار بگیرد.

در طول نوترکیبی V(D)J برش در زنجیره‌های دورشته‌ای DNA بین هپتامر RSS و توالی‌های کدکنندهٔ V و D و J ایجاد می‌شود. برای نمونه در نوترکیبی V با J زنجیره سبک Ig، برش‌ها در سمت ۳′ یک قطعه V و ۵′ یک قطعه J صورت می‌گیرد. DNA بینابینی که شامل انتهاهای سیگنال



شکل ۸–۸. نوترکیبی V(D)J. توالی‌های DNA و مکانیسم‌های درگیر در نوترکیبی لوکوس‌های ژنی Ig رسم شده است. توالی‌ها و مکانیسم‌های مشابهی در نوترکیبی لوکوس‌های TCR به کار گرفته می‌شوند. **A.** توالی‌های هپتامر (7bp) و نونامر (9bp) حفاظت‌شده که توسط فاصله‌گذارهای ۱۲ یا ۲۳ نوکلئوتیدی از هم جدا می‌شوند، در مجاورت قطعات V و J (برای لوکوس‌های κ و λ) یا قطعات V، D و J (در لوکوس زنجیره سنگین) قرار می‌گیرند. ریکامبیناز V(D)J توالی‌های سیگنال نوترکیبی را شناسایی کرده و اگزون‌ها را در کنار هم قرار می‌دهد. **B,C.** نوترکیبی اگزون‌های V و J ممکن است از طریق حذف (deletion) DNA بینابینی و اتصال قطعات V و J روی دهد **(B)**، در صورتی که RSS در سمت ′۳ یک قطعهٔ J باشد، از طریق وارونه شدن DNA و اتصال قطعات ژنی مجاور هم صورت گیرد **(C)**. پیکان‌های قرمز نشان‌دهندهٔ محل‌هایی هستند که توالیهای ژرم‌لاین پیش از اتصال به سایر قطعات ژنی Ig یا TCR شکسته می‌شوند.

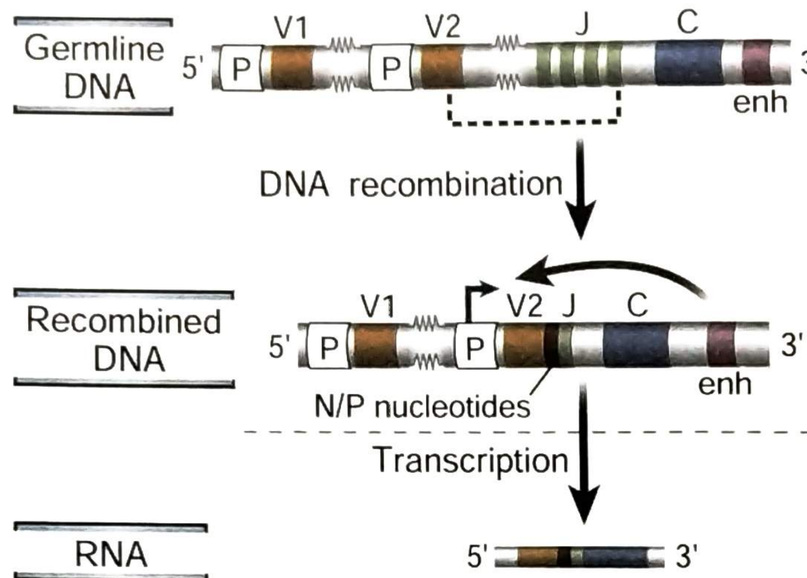
دهنده (انتهاهای حاوی هپتامر و بقیه RSS) است به شکل یک حلقه حذف می‌شود و انتهاهای کدکننده V و J به هم متصل می‌شوند (شکل 8B-۸). در برخی از قطعات ژنی V، به ویژه در لوکوس Igκ، توالی‌های سیگنال نوترکیبی (RSS) سمت ۳´ Vκ و سمت ۳´ Jκ قرار دارند و بدین ترتیب روبروی هم نمی‌باشند. در این گونه موارد، DNA بینابینی وارونه می‌شود و قطعات V و J به طور صحیح در یک خط قرار می‌گیرند و RSSهای متصل شده حذف نمی‌شوند بلکه در کروموزوم باقی می‌مانند (شکل 8C-۸). اکثر بازآرایی‌های ژنی TCR و Ig توسط مکانیسم حذف صورت می‌گیرد، اما وارونگی (inversion) پایه و اساس حدوداً ۵۰ درصد از بازآرایی‌های لوکوس Ig κ می‌باشد. نوترکیبی دو قطعه، تنها در صورتی اتفاق می‌افتد که یکی از آنها فاصله‌گذار ۱۲ نوکلئوتیدی و دیگری فاصله‌گذار ۲۳ نوکلئوتیدی را داشته باشد که قانون ۱۲/۲۳ نامیده می‌شود. بنابراین محل RSSهای اطراف تضمین می‌کند که قطعات ژنی مناسب دچار نوترکیبی گردند. برای نمونه، در لوکوس زنجیره سنگین Ig، RSSهای اطراف هر دو قطعه V و J فاصله‌گذار ۲۳ نوکلئوتیدی (دوپیچ از هلیکس DNA) را دارند و بنابراین به طور مستقیم به هم متصل نمی‌شوند؛ و در ابتدا نوترکیبی D با J مورد نیاز است تا به دنبال آن نوترکیبی V با DJ صورت پذیرد و این امر امکان‌پذیر است زیرا قطعات D در هر دو سمت خود فاصله‌گذارهای ۱۲ نوکلئوتیدی دارند و می‌توانند سبب اتصال D-J و سپس V-DJ شوند. در ضمن، این توالی‌های سیگنال نوترکیبی بیان شده در اینجا منحصر به ژن‌های Ig و TCR هستند. بنابراین نوترکیبی V(D)J تنها مربوط به ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژنی می‌شود و نه سایر ژن‌ها.

یکی از پیامدهای نوترکیبی V(D)J آن است که این فرایند پروموترهای واقع در کنارهٔ ۵´ ژن‌های V را به مجاورت افزاینده‌های (enhancers) پایین دست واقع در اینترون‌های بین قطعات J و C و همچنین ۳´ ژنهای ناحیه C می‌آورد (شکل ۹-۸). این افزاینده‌ها، فعالیت نسخه‌برداری پروموترهای ژن V را به حداکثر می‌رسانند و در نتیجه نقش مهمی در افزایش نسخه‌برداری ژنهای V بازآرایی شده در لنفوسیتها ایفاء می‌کنند. چون ژن‌های Ig و TCR جایگاه‌هایی برای چندین حادثه نوترکیبی DNA در سلول‌های B و T هستند و به دلیل این که این جایگاه‌ها بعد از نوترکیبی از لحاظ نسخه‌برداری فعال می‌شوند، ژن‌های سایر لوکوس‌ها می‌توانند به صورت غیرطبیعی با این لوکوس‌ها جابجا شده و در نتیجه به طور غیرمعمول نسخه‌برداری می‌گردند. در تومورهای لنفوسیت‌های T و B، انکوژن‌ها اغلب در لوکوس ژن Ig یا TCR قرار می‌گیرند. این جابجایی‌های کروموزومی اغلب همراه با نسخه‌برداری افزایش یافته انکوژن‌ها هستند و مکانیسم اصلی در ایجاد تومورهای لنفاوی می‌باشند.

مکانیسم نوترکیبی *V(D)J*

بازآرایی ژن‌های Ig و TCR نوع ویژه‌ای از وقایع نوترکیبی غیرهمولوگ DNA است که از طریق فعالیت‌های هماهنگ چندین آنزیم میانجیگری می‌شود. برخی از این آنزیم‌ها تنها در لنفوسیت‌های در حال تکامل وجود دارند و بقیه آنزیم‌های رایجی هستند که در ترمیم شکستگی‌های DNA دورشته‌ای (Double strand break repair) (DSBR) دخالت می‌کنند. گرچه مکانیسم نوترکیبی V(D)J به خوبی درک شده و در اینجا بحث خواهد شد، ولی اینکه چگونه لوکوس‌های اختصاصی در دسترس سیستم درگیر در نوترکیبی قرار می‌گیرند مشخص نیست. ممکن است در دسترس قرارگرفتن لوکوس‌های Ig و TCR برای آنزیم‌های دخیل در نوترکیبی در سلول‌های B و T، توسط چندین مکانیسم صورت گیرد از جمله تغییرات اپی‌ژنتیکی در ساختار کروماتین و فعالیت نسخه‌برداری پایه (Basal) در لوکوس‌های ژنی. دو مرحله در فرآیند قابل دسترس شدن نقش دارند. در ابتدا، فقط RSSهایی که در یوکروماتین باز در یک نوع سلول ویژه قرار دارند در مجاورت آنزیم‌های نوترکیبی قرار خواهند گرفت. برای مثال لوکوس‌های IgH، Igκ و Igλ در سلول B در معرض قرار می‌گیرند اما در یک سلول T در حال تکامل در دسترس نیستند. دوم اینکه، درون این یوکروماتین باز، قطعات ژنی که متحمل نوترکیبی قرار می‌گیرند، نشانه‌های هیستونی اضافی را مانند هایپرمتیلاسیون لیزین ۴ روی هیستون ۳ (H3K4) کسب می‌کنند. همان‌طور که پیش از این بحث شد، این تغییرات به طور ویژه فراخوانی آنزیم‌ها را تسهیل می‌کنند.

فرایند نوترکیبی V(D)J را می‌توان به چهار رویداد مجزا که به ترتیب در دنبال یکدیگر اتفاق می‌افتند تقسیم کرد (شکل ۱۰-۸):



شکل ۹–۸ تنظیم نسخه‌برداری ژنهای ایمونوگلبولین. بر اثر نوترکیبی V-D-J، توالیهای پروموتر (با P نشان داده شده‌اند)، غیرفعال را در مجاورت افزاینده (enh) قرار می‌گیرند. افزاینده، نسخه‌برداری از ژن V بازآرایی شده را افزایش می‌دهد (V2 که پروموتر فعال آن با پیکان آبی توپر نشان داده شده است). بسیاری‌از ژن‌های پذیرنده‌ها یک افزاینده در اینترون J-C و یکی دیگر در ′۳ ناحیه C دارند. تنها افزاینده ′۳ در اینجا نشان داده شده است.

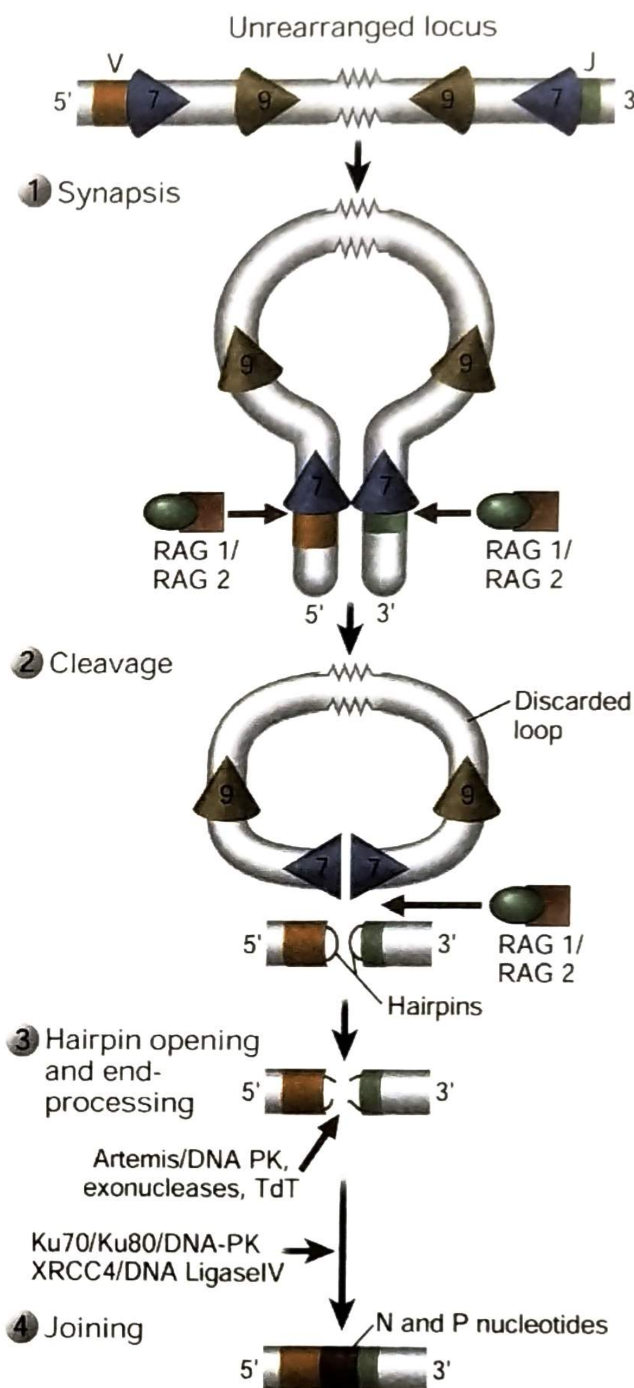
۱. **سیناپس *(synapsis)*:** به فرآیندی گفته می‌شود که از طریق آن دو قطعه کدکننده انتخابی دور از هم و RSSهای مجاور آنها که نشانه‌های هیستونی اختصاصی را کسب کرده‌اند از طریق تشکیل حلقه کروموزومی کنار یکدیگر قرار می‌گیرند و برای شکستن، پردازش و اتصال بعدی در مکان مناسب قرار می‌گیرند.

۲. **شکستن *(cleavage)*:** یک آنزیم اختصاصی لنفوسیت به نام ریکامبیناز V(D)J شکستگی‌هایی در دو زنجیره در محل اتصالات قطعات کدکننده RSS ایجاد می‌کند. ریکامبیناز V(D)J از دو پروتئین مختلف به نام‌های RAG1 و RAG2 تشکیل شده است. این پروتئین‌ها به ترتیب به وسیله ژن‌های اختصاصی لنفاوی به نام **ژن فعال‌کننده نوترکیبی ۱ (recombination-activating gene 1)** و **ژن فعال‌کننده نوترکیبی ۲ (recombination-activating gene 2)** (*RAG-2* و *RAG-1*) کد می‌شوند. این کمپلکس RAG1/RAG2 برای نوترکیبی V(D)J مورد نیاز می‌باشد، اما فقط RAG1 دارای فعالیت کاتالیتیک می‌باشد. پروتئین RAG2 به نواحی هایپرمتیله H3K4 در کروماتین متصل می‌شود و با RAG1 همراه شده و آن را فعال می‌کند. پروتئین RAG1، به صورتی مشابه با اندونوکلئازهای محدودکننده باکتریایی (bacterial restriction endonucleases)، توالی DNA را در محل اتصال بین هپتامر و قطعه کدکننده شناسایی می‌کند، اما تنها هنگامی از نظر آنزیمی فعال است که با پروتئین RAG2 به صورت کمپلکس باشد. سپس RAG1، یک شکاف (بر روی یک زنجیره DNA) بین انتهای کدکننده و هپتامر ایجاد می‌کند. سپس انتهای کدکننده 3′OH آزاد شده به پیوند فسفودی‌استر زنجیره دیگر DNA حمله می‌کند و یک سنجاق سری کووالان (covalent hairpin) تشکیل می‌دهد. انتهای سیگنال‌دهنده (شامل هپتامر و بقیه RSS) سنجاق سری تشکیل نمی‌دهد و به صورت یک انتهای DNA دورشته‌ای بلانت (blunt) که دچار فرایند دیگری نمی‌شود، ایجاد می‌گردد. این شکستگی دوزنجیره‌ای موجب می‌شود یک سنجاق سر بسته از یک قطعه کدکننده که در نزدیک سنجاق سر بسته یک انتهای کدکننده دیگر قرار گیرد و دو انتهای سیگنال بلانت که مجاور یکدیگر قرار می‌گیرند،

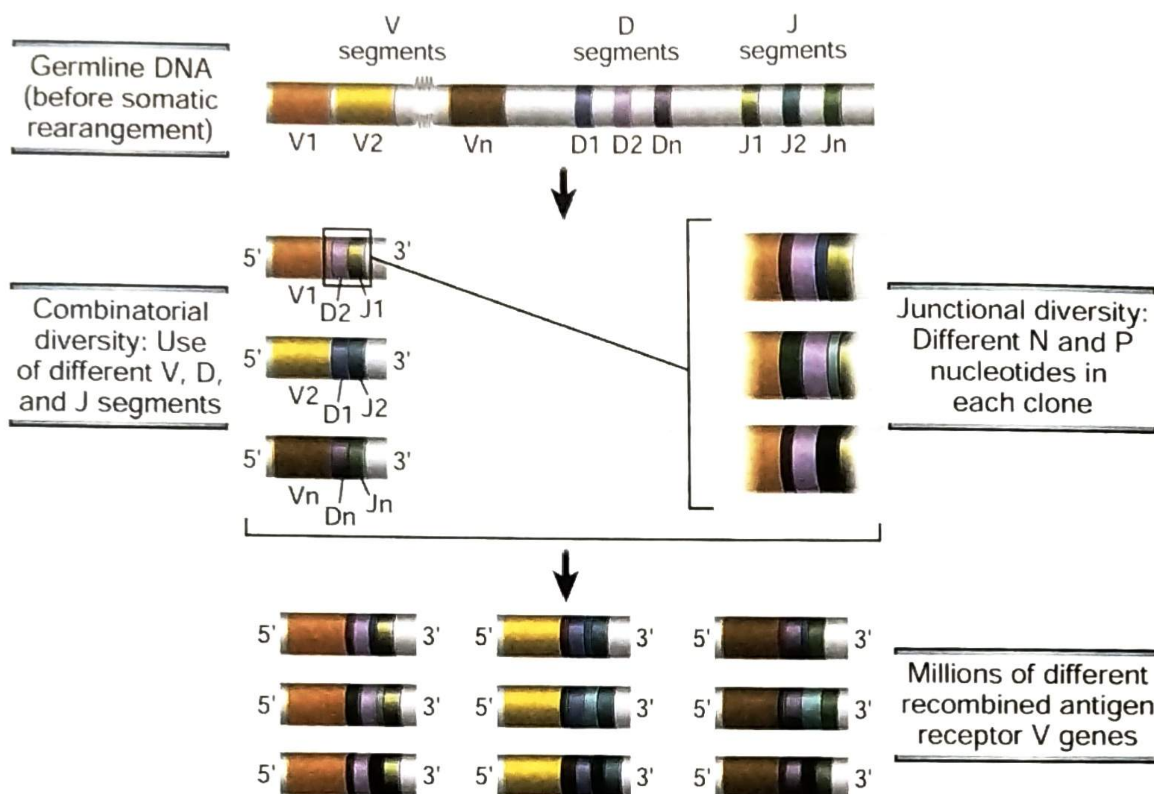
تشکیل شوند. RAG1 و RAG2 علاوه بر ایجاد شکستگی‌های دو زنجیره‌ای، انتهاهای سنجاق سری و انتهاهای بلانت را قبل از اینکه تغییرات انتهاهای کدکننده و فرایند اتصال شروع شود کنار هم نگه می‌دارد. ژن‌های *RAG* فقط در سلول‌های B و T در حال تکامل بیان می‌شوند. پروتئین‌های RAG عمدتاً در مراحل G_0 و G_1 چرخه سلولی تولید می‌شوند و در سلول‌های در حال تکثیر غیرفعالند. اعتقاد بر این است که محدودکردن برش DNA و نوترکیبی به مراحل G0 و G1 خطر تولید برش‌های نابجای DNA را در حین کپی‌برداری (replication) و یا میتوز به حداقل می‌رساند. در موش‌هایی که ژن‌های RAG1 و RAG4 فاقد عملکرد هستند (موش‌های Knockout ژن Rag)، لنفوسیت‌های B یا T تکامل نمی‌یابند، همچنین موتاسیون در RAG1 یا RAG2 یک علت بیماری نقص ایمنی مختلط شدید (SCID) می‌باشد که مبتلایان فاقد لنفوسیت‌های B و T می‌باشند (فصل ۲).

۳. **بازشدن سنجاق سری و پردازش نهایی:** پس از تشکیل شکستگی‌های دو زنجیره‌ای، سنجاق سرها باید در محل اتصالات کدکننده باز شوند، نوکلئوتیدهایی احتمالاً به انتهاهای کدکننده اضافه یا حذف می‌شوند تا تنوع بیشتری را موجب گردد. **آرتمیس (ARTEMIS)** یک اندونوکلئاز است که سنجاق سرها را در انتهاهای کدکننده باز می‌کند. در غیاب آرتمیس، سنجاق سرها باز نشده و سلول‌های B و T بالغ نمی‌توانند ایجاد شوند. موتاسیون‌های ایجاد شده در ARTEMIS همانند بیماران با موتاسیون‌های RAGI و RAG2 از علل نادر ایجاد کننده SCID هستند (فصل ۲۱ را ببینید). یک آنزیم اختصاصی لنفوئیدی به نام **(terminal deoxynucleotidyl transferase) یا TdT** نوکلئوتیدهایی را به انتهاهای شکسته شده DNA اضافه می‌کند که بعداً تحت عنوان تنوع اتصالی بحث خواهد شد.

۴. **اتصال (joining):** انتهاهای کدکننده شکسته شده به همراه انتهاهای سیگنال دهنده (انتهاهایی که در توالی‌های RSS غیرکدکننده خاتمه می‌یابند) کنار یکدیگر قرار می‌گیرند و توسط فرایند ترمیم



شکل ۱۰-۸ توالی حوادث در حین نوترکیبی V(D)J. سیناپس و برش DNA در محدوده قطعه هپتامر/ کدکننده توسط Rag-1 و Rag-2 ایجاد می‌گردد. سنجاق سر انتهای کدکننده توسط اندونوکلئازهای آرتمیس (ARTEMIS endonucleases) باز می‌گردند و انتهاهای شکسته شده توسط دستگاه‌های اتصال انتهایی غیرهمولوگ حاضر در همهٔ سلول‌ها ترمیم می‌شوند. توجه شود که دو رشتهٔ DNA در سنجاق سرها ـ و نه در سایر تصاویر شماتیک ژن‌ها ـ نشان داده شده است.



شکل ۱۱-۸. تنوع ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژن. دو مکانیسمی که منجر به تنوع پذیرنده‌های آنتی‌ژن می‌گردد شامل ترکیب قطعات ژنی مختلف V، D و J و اضافه‌شدن یا حذف نوکلئوتیدها در اتصالات، در شکل نشان داده شده است. اگرچه جهت تأکید بر مشارکت متفاوت تنوع ترکیبی و اتصالی، ترکیب‌های مختلف V-D-J و اضافه‌شدن نوکلئوتیدهای N/P به صورت جداگانه نشان داده شده است، هر دو فرآیند در زمان یکسانی در طول بازآرایی قطعات ژنی اتفاق می‌افتد. حذف نوکلئوتیدها که به صورت همزمان اتفاق می‌افتد و در تنوع اتصالی بیشتر شرکت دارد، نشان داده نشده است. این شکل ژن‌های پذیرنده آنتی‌ژن مجزای کمی را نشان می‌دهد که توسط این مکانیسم‌ها تولید شده‌اند، اگرچه تنوع کلی بسیار زیاد است (جدول ۱-۸ را ببینید).

شکستگی‌های دو زنجیره که در تمام سلول‌ها یافت می‌شود و به نام اتصال انتهایی غیرهومولوگ (nonhomologous end joining) نامیده می‌شود، به یکدیگر متصل می‌شوند. تعدادی از پروتئین‌های ubiquitous در اتصال انتهایی غیرهمولوگ شرکت می‌کنند. Ku70 و Ku80 پروتئین‌های متصل شونده به انتهای DNA هستند که به شکستگی‌ها متصل می‌شوند و زیرواحد کاتالیتیک پروتئین کیناز وابسته به DNA (DNA-dependent protein kinase [DNA-PK]) که یک آنزیم ترمیم DNA دورشته‌ای است را فراخوانی می‌کنند. موتاسیون‌های مؤثر بر DNA-PK منجر به نقص در تولید لنفوسیت‌های B و T بالغ می‌شود که باعث SCID در موش‌ها و انسان‌ها می‌گردد (فصل ۲۱ را ببینید). ARTEMIS DNA-PK (آرتمیس) را نیز فسفوریله و فعال می‌کند و همانطور که قبلاً گفته شد در پردازش انتهاها نقش دارد. اتصال انتهاهای شکسته و پردازش شده توسط DNA لیگاز IV و XRCC4 انجام می‌شود، XRCC4، غیرکاتالیتیک بوده اما زیرواحد ضروری برای لیگاز است.

ایجاد تنوع در سلول‌های B و T

تنوع گنجینهٔ سلول B و T به وسیلهٔ ترکیب اتفاقی قطعات ژنی ژرم‌لاین که به همدیگر متصل می‌شوند، و همچنین به وسیله اضافه شدن یا حذف توالی‌هایی در محل اتصال بین این قطعات ایجاد می‌شود. مکانیسم‌های ژنتیکی متعددی در ایجاد این تنوع شرکت دارند (شکل ۱۱-۸

جدول ۱-۸. دخالت مکانیسم‌های مختلف در ایجاد تنوع در ژن‌های ایمونوگلبولین و TCR

مکانیسم	ایمونوگلبولین			TCR$\alpha\beta$		TCR$\gamma\delta$	
	زنجیرهٔ سنگین	κ	λ	α	β	γ	δ
قطعات متغیر (V)	۴۵	۳۵	۳۰	۴۵	۵۰	۵	۲
قطعات تنوع (D)	۲۳	۰	۰	۰	۲	۰	۳
قطعات D که در هر سه چارچوب خوانده می‌شوند	نادر	—		—	اغلب	—	اغلب
تنوع ناحیهٔ N	V-D و D-J	وجودندارد		V-J	D-J, V-D	V-J	V-D1, V-D1-D2, D1-J
قطعات الحاقی (J)	۶	۵	۴	۵۵	۱۲	۵	۴
میزان کل گنجینه حاصل از تنوع اتصالی	$\sim ۱۰^{۱۱}$	—		$\sim ۱۰^{۱۶}$		$\sim ۱۰^{۱۸}$	

تعداد بالقوه پذیرنده‌های آنتی‌ژنی که بر اثر تنوع اتصالی حاصل می‌شوند، بسیار بیشتر از تعدادی است که تنها بر اثر ترکیب قطعات ژنی V، D و J به‌وجود می‌آیند. اشکال محاسبه شده برای مقدار عددی گنجینه لنفوسیتی باید به صورت تقریبی در نظر گرفته شود. محاسبات برای گنجینه Ig برای پدیده هایپرموتاسیون سوماتیک محاسبه نشده است، که در فصل ۱۲ بحث خواهد شد.

و جدول ۱-۸ را ببینید).

- ***تنوع ترکیبی (Combinatorial diversity). ترکیب‌های مختلف قطعات ژنی به وسیله نوترکیبی V(D)J، پذیرنده‌های آنتی‌ژنی با جایگاه‌های متفاوت متصل شونده به آنتی‌ژن راکد می‌کنند.*** حداکثر تعداد ترکیبات ممکن این قطعات ژنی محصول تعداد قطعات ژنی V، J و (در صورت وجود) D در هر لوکوس پذیرندهٔ آنتی‌ژنی است. بنابراین، میزان تنوع ترکیبی ایجادشده در هر لوکوس نمایانگر تعداد قطعات ژنی V، J و D ژرم‌لاین آن لوکوس است. پس از سنتز پروتئین‌های پذیرنده آنتی‌ژنی، تنوع ترکیبی از طریق کنار هم قرارگرفتن تصادفی دو ناحیهٔ V تولیدشده مختلف (یعنی V_H و V_L در مولکول‌های Ig و $V\alpha$ و $V\beta$ در مولکول‌های TCR)، افزایش بیشتری پیدا می‌کند. بنابراین، از لحاظ تئوری تنوع ترکیبی کل، حاصل تنوع ترکیبی هر دو زنجیره متصل به هم می‌باشد. میزان واقعی تنوع ترکیبی در گنجینه‌های Ig و TCR عرضه‌شده در هر فرد تقریباً کمتر از میزان حداکثر تئوری آن است. زیرا تمام ترکیب‌های قطعات ژنی به طور مساوی اتفاق نمی‌افتند و تمام جفت‌های زنجیره‌های سبک و سنگین Ig یا زنجیره‌های α و β TCR ممکن است پذیرنده‌های آنتی‌ژنی کارا ایجاد نکنند. نکتهٔ مهم آن است که با وجود اینکه تعداد قطعات V، J و D در هر لوکوس محدود است (به جدول ۱-۸ نگاه کنید) ولی حداکثر تعداد ترکیبات احتمالی ۱ تا ۳ میلیون عدد (حد بالای تنوع ترکیبی) می‌باشد. این تعداد بسیار کمتر از تنوع واقعی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی در لنفوسیت‌های بالغ است.
- ***تنوع اتصالی. بیشترین سهم تنوع در پذیرنده‌های آنتی‌ژنی به وسیله اضافه‌شدن یا حذف نوکلئوتیدها بین قطعات V و D، D و J، یا V و J در موقع اتصال آنها به هم، به وجود می‌آید.*** یکی از راههای ایجاد این تنوع این است که اندونوکلئازها، سبب برداشت نوکلئوتیدها از توالی ژرم لاین در انتهاهای قطعات ژنی در حال نوترکیبی شوند. علاوه بر این، ممکن است توالی‌های جدید نوکلئوتیدی که در ژرم لاین وجود ندارند، در محل اتصال اضافه شوند (شکل ۱۲-۸). همانطور که قبلاً گفته شد قطعات کدکننده (نظیر قطعات ژنی V و J) که به وسیله RAG1 شکسته می‌شوند، حلقه‌های سنجاق سری تشکیل می‌دهند.

هر حلقه سنجاق سری DNA به طور نامتقارن توسط آنزیم آرتمیس برش می‌خورد (شکست یک رشتهٔ DNA) به طوری که حلقه سنجاق سری باز شده و یکی از رشته‌های DNA از رشته مکمل خود طولانی تر است.

قبل از اینکه دو قطعه به یکدیگر متصل شوند، باید اندازهٔ رشته کوتاهتر توسط نوکلئوتیدهای مکمل رشتهٔ طولانی‌تر، افزایش یابد. بنابراین رشتهٔ طولانی‌تر به عنوان الگویی برای اضافه کردن قطعات کوتاه نوکلئوتیدهایی به نام نوکلئوتیدهای P (P nucleotides) به کار گرفته می‌شود و این فرایند باعث بوجود آمدن توالیهای جدید در محل اتصالات V-D-J می‌گردد. مکانیسم دیگر تنوع در اتصال، اضافه‌شدن اتفاقی تا حدود ۲۰ نوکلئوتید کدشدهٔ بدون الگو است که به نام نوکلئوتیدهای N (N-nucleotides) خوانده می‌شود (شکل ۱۲-۸ را ببینید). گوناگونی ناحیهٔ N (N region diversification) در زنجیره‌های سنگین Ig و زنجیره‌های γ و β TCR نسبت به زنجیره‌های κ یا λ Ig بیشتر اتفاق می‌افتد. این اضافه‌شدن نوکلئوتیدهای جدید با واسطه آنزیم TdT انجام می‌شود. در موش‌هایی که از طریق knockout gene در TdT دچار نقص می‌شوند، تنوع گنجینه‌های سلول T و B اساساً کمتر از میزان آن در موش‌های طبیعی است. اضافه‌شدن نوکلئوتیدهای N و نوکلئوتیدهای P در نواحی بازآرایی منجر به نوترکیبی‌های خارج از چارچوب خواهد شد که از لحاظ تئوری در دو تا از هر سه رویداد اتصال، کدون‌های پایانی را به وجود خواهد آورد. در صورتی که تعداد کل بازهای اضافه شده مضربی از سه نباشد، این ژن‌ها نمی‌توانند پروتئین‌های عملکردی تولید کنند، چنین بی‌حاصلی بهایی است که برای ایجاد تنوع پرداخته می‌شود.

در مولکول‌های آنتی‌بادی و TCR به دلیل تنوع اتصالی، بالاترین میزان تغییرات در محل اتصال نواحی V و C که سازنده سومین ناحیهٔ بسیار متغیر یا CDR3 هستند، ایجاد می‌شود (شکل ۵-۸). در واقع، به دلیل تنوع اتصالی، تعداد توالی‌های اسید آمینه‌ای متفاوتی که در نواحی CDR3 مولکول‌های Ig و TCR دیده می‌شود بسیار بیشتر از تعدادی است که می‌توانند توسط قطعات ژنی ژرم لاین کد شوند. همان‌طور که انتظار می‌رود، نواحی CDR3 مولکول‌های TCR و Ig مهم‌ترین قسمت‌های این مولکول‌های برای تعیین ویژگی اتصال به آنتی‌ژن هستند (به فصول ۵ و ۷ نگاه کنید).

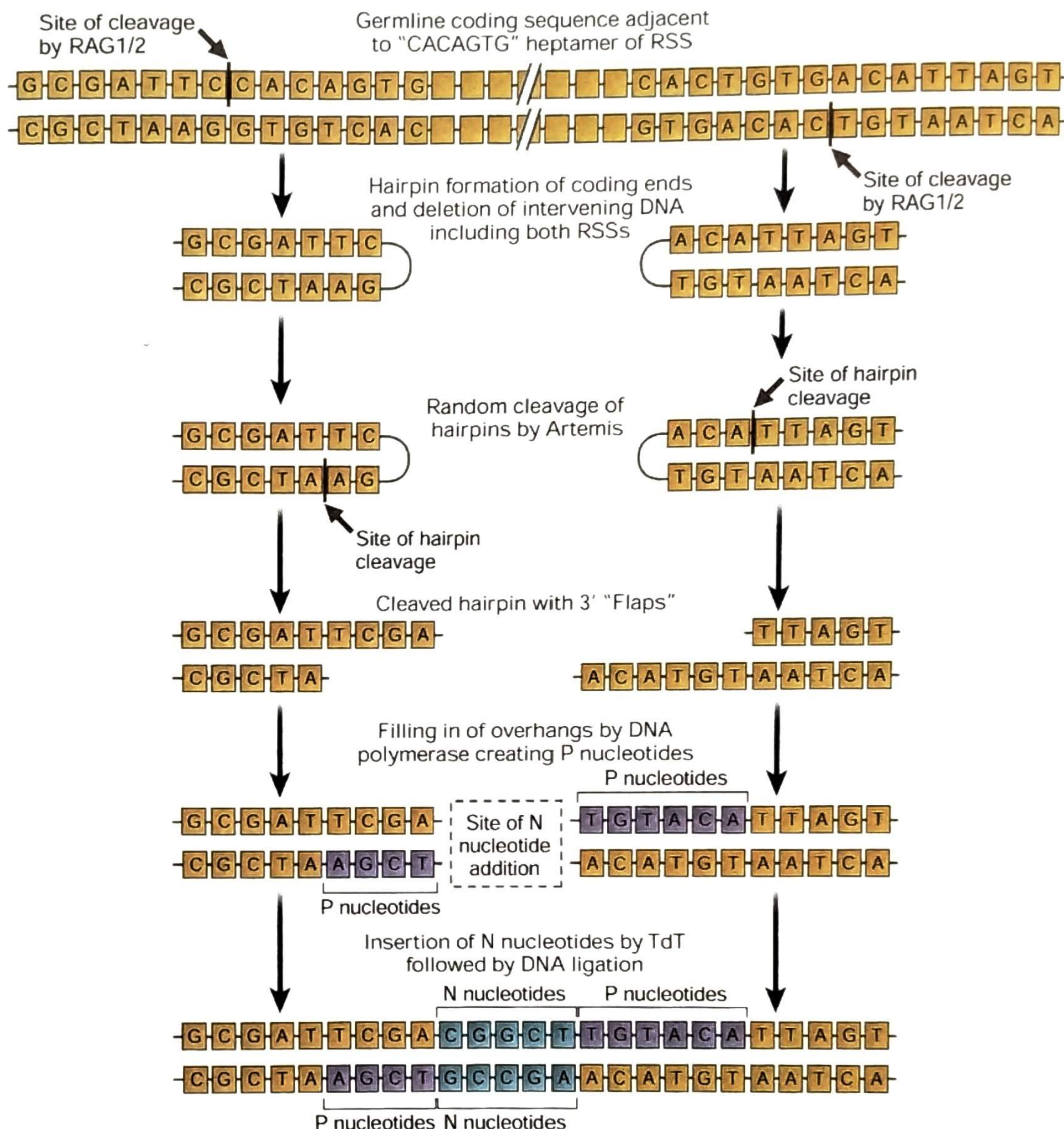
اگرچه تعداد پروتئین‌های Ig و TCR که می‌توانند تولید شوند، از نظر تئوری بسیار زیاد است (به جدول ۱-۸ نگاه کنید) ولی تعداد واقعی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی بیان شده روی سلول‌های B و T در هر فرد، در هر زمانی تقریباً 10^7 یا 10^8 می‌باشد. این امر تا حد زیادی نشان‌دهنده تعداد محدودی از لنفوسیت‌ها است که فرد در هر زمان می‌تواند از آن استفاده کند.

تعدادی از کاربردهای بالینی دانش ما در زمینه تنوع اتصالی می‌باشد. یکی از آنها تعیین کلون تومورهای لنفاوی است که از سلول‌های B یا T منشاء می‌گیرند. این تست آزمایشگاهی برای شناسایی تومورهای مونوکلونال لنفوسیتی و افتراق تومورها از تکثیر پلی‌کلونال استفاده می‌شود. از آنجا که هر کلون لنفوسیتی، ناحیه CDR3 پذیرنده آنتی‌ژنی منحصر به فردی را بروز می‌دهد، توالی نوکلئوتیدها در جایگاه نوترکیبی V(D)J به عنوان یک نشانهٔ اختصاصی برای هر کلون محسوب می‌شود. بنابراین با تعیین توالی نواحی اتصالی ژن‌های Ig یا TCR در تکثیر سلول‌های B یا T متفاوت می‌توان تعیین کرد که آیا این ضایعات از یک کلون منفرد است (تومور) یا از کلون‌های متفاوت مستقل است (نشان‌دهندهٔ تکثیر غیر توموری لنفوسیت‌ها). از روش مشابهی نیز میتوان برای مشخص‌کردن تعداد کمی از سلول‌های توموری در خون یا بافت استفاده کرد. کاربردهای دیگر شامل تجزیه و تحلیل توالی‌های CDR3 سلول‌های T و B در بیماری‌های عفونی و خودایمن و لنفوسیت‌های ارتشاح یافته در سرطان‌ها جهت تعیین گسترش برخی کلون‌ها در طی پاسخ‌های ایمنی است (گرچه این روش نشان نمی‌دهد که کلون‌ها چه آنتی‌ژن‌هایی را تشخیص می‌دهند).

با این مقدمه ما ابتدا بحث تکامل لنفوسیت‌های B و سپس بلوغ سلول‌های T را آغاز می‌کنیم.

تکامل لنفوسیت B

مراحل بلوغ لنفوسیت‌های B، بازآرایی و بروز ژن‌های Ig با ترتیب دقیق، انتخاب و تکثیر سلول‌های B در حال تکامل در مرحله کنترل پیش‌پذیرنده آنتی‌ژنی و نیز انتخاب گنجینه سلول B بالغ می‌باشند. پیش از تولد،



شکل ۱۲-۸. تنوع در اتصال. در جریان اتصال قطعات ژنی مختلف، حذف یا اضافه‌شدن نوکلئوتیدها می‌تواند به تولید نوکلئوتیدها و توالی‌های اسید آمینه‌ای جدید در محل اتصال بیانجامد. نوکلئوتیدها (توالی‌های P) می‌توانند به سنجاق سرهای شکسته شده به صورت نامتقارن به صورت دارای الگو متصل شوند. سایر نوکلئوتیدها (نواحی N) احتمالاً به محل‌های اتصال VD، VJ و یا DJ به صورت بدون الگو توسط آنزیم TdT اضافه می‌شوند. این اضافه‌شدن‌ها توالی‌های جدیدی را که در ژرم‌لاین وجود ندارند، ایجاد می‌کنند. RSS: Recombination signal sequences

لنفوسیت‌های B از پیش‌سازهای متعهد در کبد جنین تکامل می‌یابند، پس از تولد، سلول‌های B در مغز استخوان ساخته می‌شوند. اکثر لنفوسیت‌های B از پیش‌تازهای مغز استخوان بالغین منشأ می‌گیرند که در ابتدا Ig را بارز نمی‌کنند. این پیش‌سازها به سلول‌های B نابالغ (Immature) که مولکول‌های IgM متصل به غشاء را بارز می‌کنند، تکامل می‌یابند، و سپس مغز استخوان را ترک می‌کنند تا بلوغ بعدی خود را عمدتاً در طحال طی کنند. در انسان سلول‌های



بارزکننده IgM که از مغز استخوان به سمت خون محیطی خارج می‌شوند سلول‌های B ترانزیشنال (Transitional B cells) نامیده می‌شوند، و این سلول‌ها در سه مرحله قابل تشخیص در طی بلوغ وجود دارند. در مراحل نهایی سلول B ترانزیشنال، سلول‌های خودواکنش‌گر غیرفعال می‌شوند یا در طحال و سایر اندام‌های لنفاوی ثانویه حذف می‌شوند (فصل ۱۵ را ببینید). سلول‌های B زنده مانده سرانجام به سلول‌های B فولیکولار بالغ می‌شوند که IgM و IgD را بر سطح سلول بارز می‌کنند و این سلول‌ها توانایی بازگردش را می‌یابند و در تمامی اعضای لنفاوی محیطی تجمع می‌یابند. سلول‌های B فولیکولار در فولیکول‌های لنفاوی لانه‌گزینی می‌نمایند و توانایی شناسایی و پاسخ به آنتی‌ژن‌های بیگانه را دارند. تخمین زده می‌شود که تکامل سلول B بالغ از پیش‌تازهای لنفاوی ۲ تا ۳ روز در انسان طول می‌کشد.

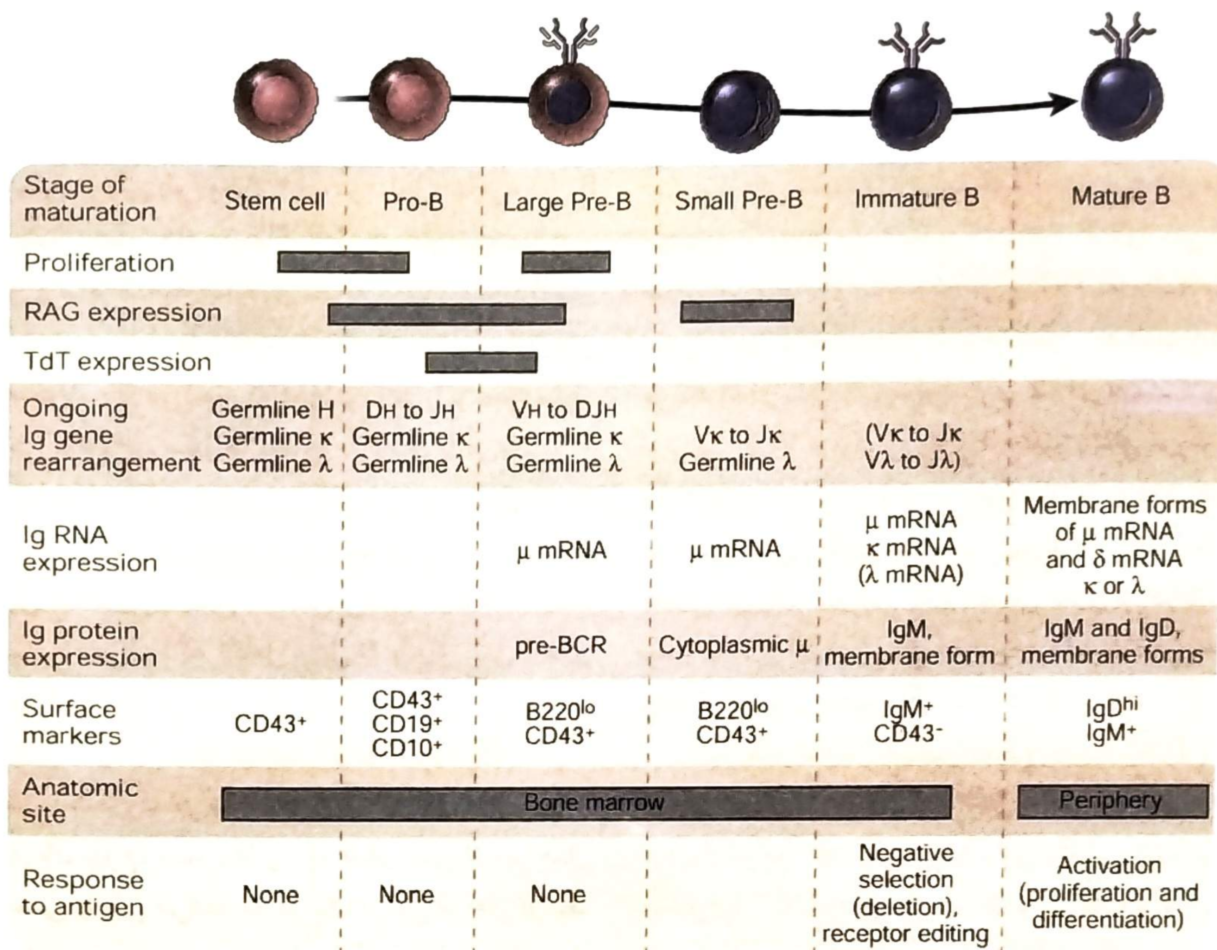
مراحل تکامل لنفوسیت B

در جریان بلوغ، سلول‌های ردهٔ لنفوسیتی B مراحل مشخصی را طی می‌کنند که هر یک از این مراحل توسط مارکرهای مجزای سطح سلول و الگوی خاصی از بروز ژن‌های Ig مشخص می‌شوند (شکل ۱۳-۸). مراحل اصلی و وقایع آن در ادامه شرح داده می‌شوند.

مراحل pre-B و pro-B از تکامل سلول B

نخستین سلول مغز استخوان که به رده سلول B متعهد می‌شود، pro-B cell می‌باشد. سلول‌های pro-B، Ig تولید نمی‌کنند اما از طریق بروز مولکول‌های سطحی محدود به رده B نظیر CD19 و CD10، قابل تشخیص از سایر سلول‌های نابالغ هستند. پروتئین‌های Rag-1 و Rag-2 در این مرحله برای اولین بار ظاهر می‌شوند و نخستین نوترکیبی ژنهای Ig در لوکوس زنجیرهٔ سنگین اتفاق می‌افتد. این نوترکیبی از طریق حذف DNA بینابینی، یک قطعهٔ ژن D را نزدیک قطعهٔ J قرار می‌دهد (شکل ۱۴A-۸). قطعات D که در سمت ′۳ قطعهٔ D بازآرایی شده قرار دارند و قطعات J واقع در سمت ′۵ قطعهٔ J بازآرایی شده هستند، در این نوترکیبی حذف می‌شوند (برای مثال، D1 و J2 تا J6 در شکل ۱۴A-۸). پس از بازآرایی D-J، یکی از قطعات ژنی فراوان V در سمت ′۵ به کمپلکس DJ ملحق شده و اگزون بازآرایی‌شده VDJ را ایجاد می‌کند. در این مرحله، تمام قطعات V و D که بین قطعات ژنهای V و D بازآرایی شده قرار دارند، نیز حذف می‌شوند. نوترکیبی V با DJ در لوکوس زنجیرهٔ سنگین Ig فقط در پیش‌سازهای متعهدشدهٔ لنفوسیت B روی می‌دهد و واقعه مهمی در بروز Ig می‌باشد، زیرا تنها ژن V بازآرایی شده متعاقباً نسخه‌برداری می‌شود. آنزیم TdT که اضافه‌شدن بدون الگوی نوکلئوتیدهای N را در محل اتصالات کاتالیز می‌کند (شکل ۱۲-۸ را ببینید)، در مرحلهٔ pro-B هنگامی که نوترکیبی VDJ در لوکوس زنجیرهٔ سنگین اتفاق می‌افتد، به طور فراوان بارز می‌شود و سپس میزان بروز آن در اوایل مرحلهٔ بعد یعنی پیش از کامل‌شدن نوترکیبی V-J زنجیرهٔ سبک کاهش می‌یابد. بنابراین تنوع اتصالی ناشی از اضافه‌شدن نوکلئوتیدهای N در ژن‌های زنجیره سنگین بازآرایی شده بیشتر از ژن‌های زنجیره‌های سبک دیده می‌شود.

اگزون‌های ناحیهٔ C زنجیرهٔ سنگین توسط DNA حاوی قطعات J دوردست (distal) و اینترون J-C از این اگزون VDJ تازه ساخته شده جدا باقی می‌ماند. ژن بازآرایی شده زنجیره سنگین Ig نسخه‌برداری می‌شود تا یک نسخه اولیه ایجاد نماید که شامل اگزون بازآرایی شده VDJ و اگزون‌های $C\mu$ می‌باشد. پس از برش در ناحیه پایین دست، یکی از دو منطقه پلی‌آدنیلاسیون مورد نظر نوکلئوتیدهای آدنین متعدد به نام دم‌های پلی A به انتهای ′۳ اضافه می‌شوند. RNA هسته‌ای ژن زنجیره سنگین بازآرایی شده دچار برش و پیوند (splicing) می‌شود که حادثه پردازش RNA است و در آن اینترون‌ها برداشته می‌شوند و اگزون‌ها به یکدیگر ملحق می‌شوند. در مورد RNAμ، اینترون‌ها بین اگزون راهبر و اگزون VDJ، بین اگزون VDJ و اگزون اول از لوکوس $C\mu$ و بین هر اگزون ناحیه ثابت بعدی از $C\mu$ حذف می‌شوند، بنابراین mRNA برش و پیوند یافته کدکننده زنجیره سنگین μ ایجاد می‌گردد. اگر mRNA از یک لوکوس Ig که در آن بازآرایی مؤثر بوده است (در چارچوب خواندن صحیح) مشتق شود، ترجمه mRNA زنجیره سنگین μ بازآرایی شده منجر به تولید پروتئین μ می‌گردد. تقریباً نیمی از سلول‌های Pro-B بازآرایی‌های مؤثر در لوکوس Ig H را روی حداقل یک کروموزوم انجام می‌دهد و بنابراین می‌تواند پروتئین زنجیره سنگین μ را بسازد. تنها سلول‌هایی که بازآرایی‌های مؤثر انجام می‌دهند، بقا می‌یابند و بعدها می‌توانند تمایز می‌یابند.



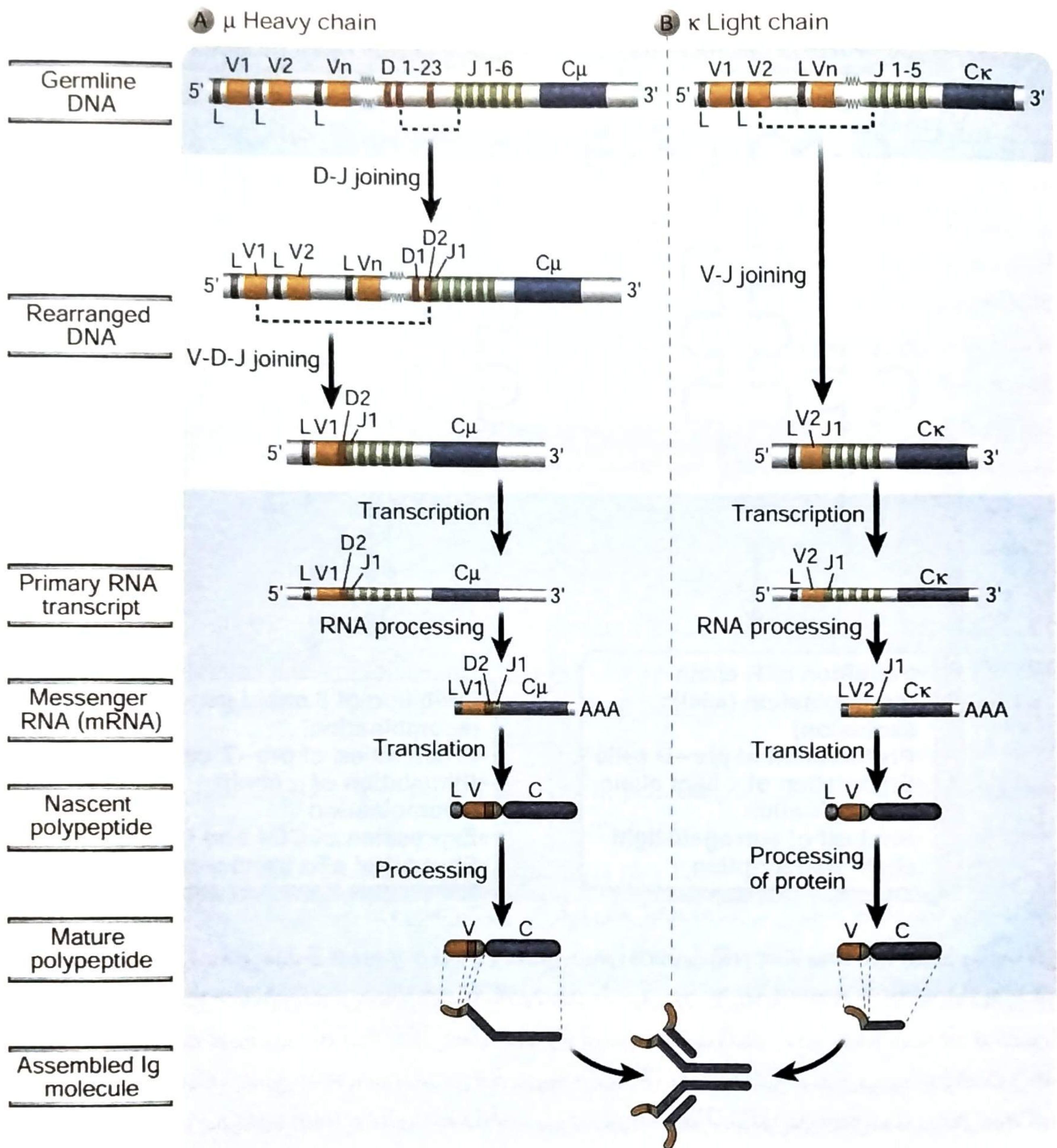
Stage of maturation	Stem cell	Pro-B	Large Pre-B	Small Pre-B	Immature B	Mature B
Proliferation						
RAG expression						
TdT expression						
Ongoing Ig gene rearrangement	Germline H Germline κ Germline λ	DH to JH Germline κ Germline λ	VH to DJH Germline κ Germline λ	Vκ to Jκ Germline λ	(Vκ to Jκ Vλ to Jλ)	
Ig RNA expression			μ mRNA	μ mRNA	μ mRNA κ mRNA (λ mRNA)	Membrane forms of μ mRNA and δ mRNA κ or λ
Ig protein expression			pre-BCR	Cytoplasmic μ	IgM, membrane form	IgM and IgD, membrane forms
Surface markers	$CD43^+$	$CD43^+$ $CD19^+$ $CD10^+$	$B220^{lo}$ $CD43^+$	$B220^{lo}$ $CD43^+$	IgM^+ $CD43^-$	IgD^{hi} IgM^+
Anatomic site	Bone marrow					Periphery
Response to antigen	None	None	None		Negative selection (deletion), receptor editing	Activation (proliferation and differentiation)

شکل ۱۳-۸ مراحل بلوغ سلول B. وقایع مطابق با هر مرحله از بلوغ سلول B از سلول بنیادی مغز استخوان تا لنفوسیت B بالغ نشان داده شده است. بازآرایی "ongoing" ژن ایمونوگلبولین نشان می‌دهد که در این مرحله اینها قطعات ژنی هستند که به طور فعال بازآرایی می‌شوند، "Germline" بدان معنی است که لوکوس ژنی مورد نظر توسط نوترکیبی V(D)J تغییری نکرده است. چندین مارکر سطحی، علاوه بر مارکرهایی که در شکل آمده است برای تعیین مراحل مشخص بلوغ سلول B استفاده می‌شوند. بلوغ B-1 و زیرمجموعه‌های دیگر سلول B نشان داده نشده است. Ig: ایمونوگلبولین.

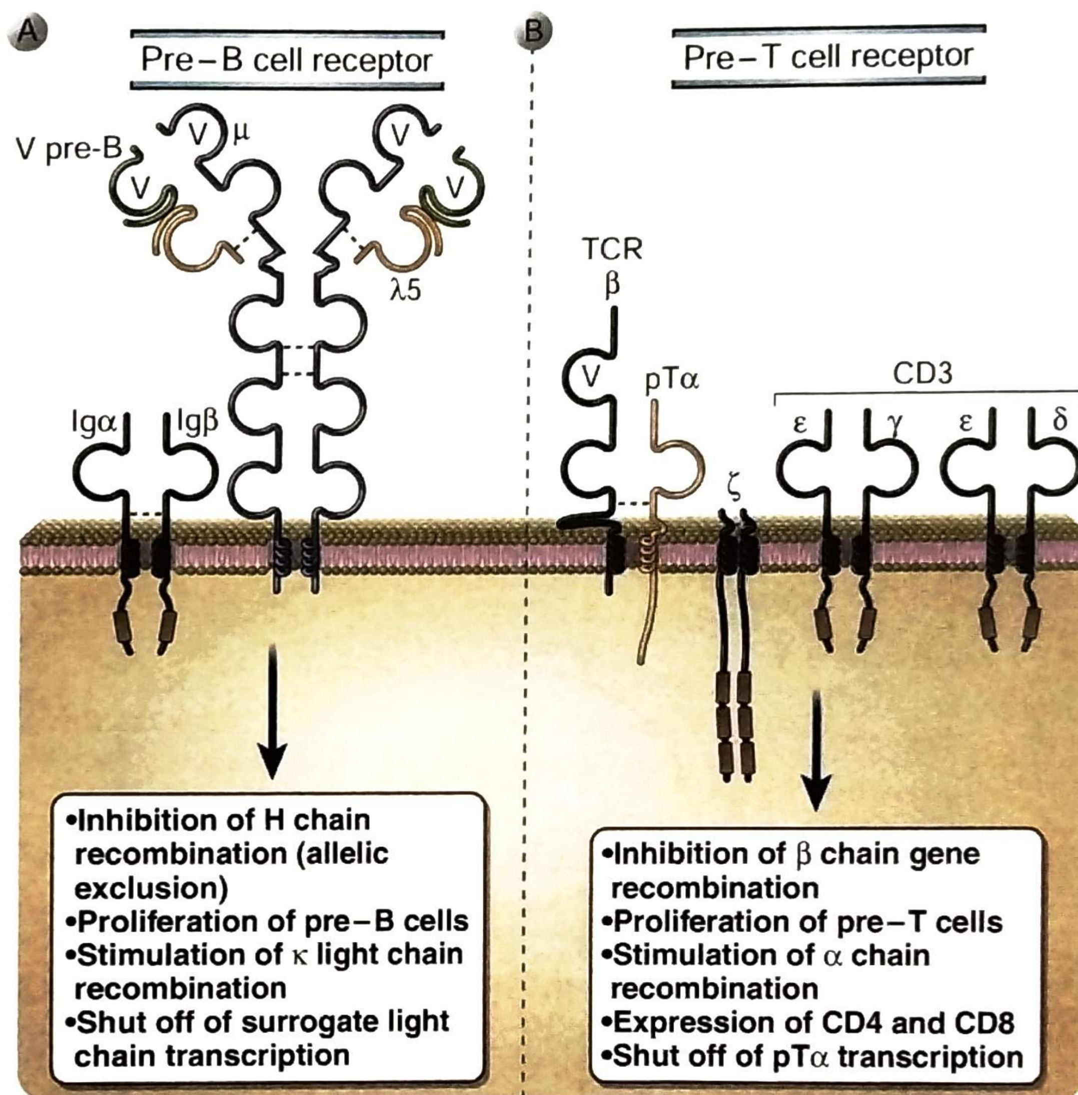
هنگامی که یک بازآرایی مؤثر Ig μ انجام می‌گیرد، سلول دیگر سلول Pro-B نخواهد بود و به مرحله Pre-B تمایز می‌یابد. **سلول‌های Pre-B**، سلول‌های در حال تکامل رده B هستند که پروتئین Ig μ را بارز می‌نمایند اما هنوز لوکوس‌های زنجیره سبک خود را بازآرایی نکرده‌اند. سلول pre-B زنجیرهٔ سنگین μ را روی سطح خود بیان می‌کند و در ارتباط با سایر پروتئین‌ها در کمپلکسی به نام پذیرنده سلول pre-B می‌باشد که نقش‌های متعدد و مهمی در بلوغ سلول B دارد.

پذیرندهٔ *pre-B cell*

کمپلکس‌های زنجیرهٔ سنگین μ، زنجیره‌های سبک جانشین، و پروتئین‌های انتقال سیگنال $Ig\alpha$ و $Ig\beta$، پذیرنده آنتی‌ژنی رده B را که به عنوان pre-BCR شناخته می‌شود تشکیل می‌دهند. زنجیره سنگین μ با پروتئین‌های V pre-B و $\lambda 5$ همراه است که زنجیره‌های سبک جانشین (surrogate light chains) نامیده می‌شوند زیرا از لحاظ ساختاری مشابه زنجیره‌های سبک κ و λ می‌باشند اما غیرمتغیر هستند (به این معنی که در تمامی سلول‌های pre-B مشابه هستند) و تنها در سلول‌های pro-B و pre-B ساخته می‌شوند (شکل ۱۵A-۸). این پذیرنده به همراه مولکول‌های انتقال سیگنال $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ (که CD79A و CD79B نیز نامیده می‌شوند) کمپلکس پذیرنده سلول pre-B را همانند کمپلکس BCR در سلول‌های B بالغ



شکل ۱۴-۸. نوترکیبی و بروز ژن زنجیره سنگین و سبک Ig. ترتیب نوترکیبی DNA و رویدادهای بروز ژنی برای زنجیرهٔ سنگین Igμ **(A)** و زنجیرهٔ سبک Igκ **(B)** نشان داده شده است. در مثال نشان داده شده در **A**، ناحیهٔ متغیر (V) زنجیرهٔ سنگین μ توسط قطعات ژنی بازآرایی شده V1، D2 و J1 کد می‌شود. در مثال نشان داده شده در **B**، ناحیهٔ متغیر زنجیرهٔ κ توسط قطعات ژنی V2 و J1 کد می‌گردد.



شکل ۱۵–۸. پذیرنده‌های سلول pre-B و pre-T. پذیرنده سلول pre-B (pre-BCR) **(A)** و pre-T (pre-TCR) **(B)** به ترتیب در طی مراحل سلول pre-B یا سلول pre-T بلوغ بارز می‌شوند و پذیرنده‌ها ساختار و عملکرد مشترکی دارند. پذیرندهٔ سلول pre-B از یک زنجیره سنگین μ و یک زنجیره جانشین سبک ثابت تشکیل شده است. جانشین زنجیره سبک از دو پروتئین تشکیل شده است: پروتئین pre-B متغیر (V) که مشابه با دومین V زنجیره سبک است و پروتئین $\lambda 5$ که به صورت کووالان از طریق پیونددی‌سولفیدی به زنجیره سنگین μ متصل می‌شود. پذیرندهٔ سلول (B) pre-T از زنجیرهٔ $TCR\beta$ و زنجیرهٔ ثابت ($pT\alpha$) pre-$T\alpha$ ساخته شده است. پذیرنده سلول pre-B همراه با مولکول‌های انتقال‌دهندهٔ سیگنال $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ که بخشی از کمپلکس پذیرنده سلول B بالغ هستند، بروز می‌کند (به فصل ۹ نگاه کنید) و پذیرنده سلول pre-T همراه با CD3 و پروتئین‌های ζ که بخشی از کمپلکس TCR در سلول‌های T بالغ هستند، دیده می‌شود. (به فصل ۷ نگاه کنید). Ig: ایمونوگلبولین.

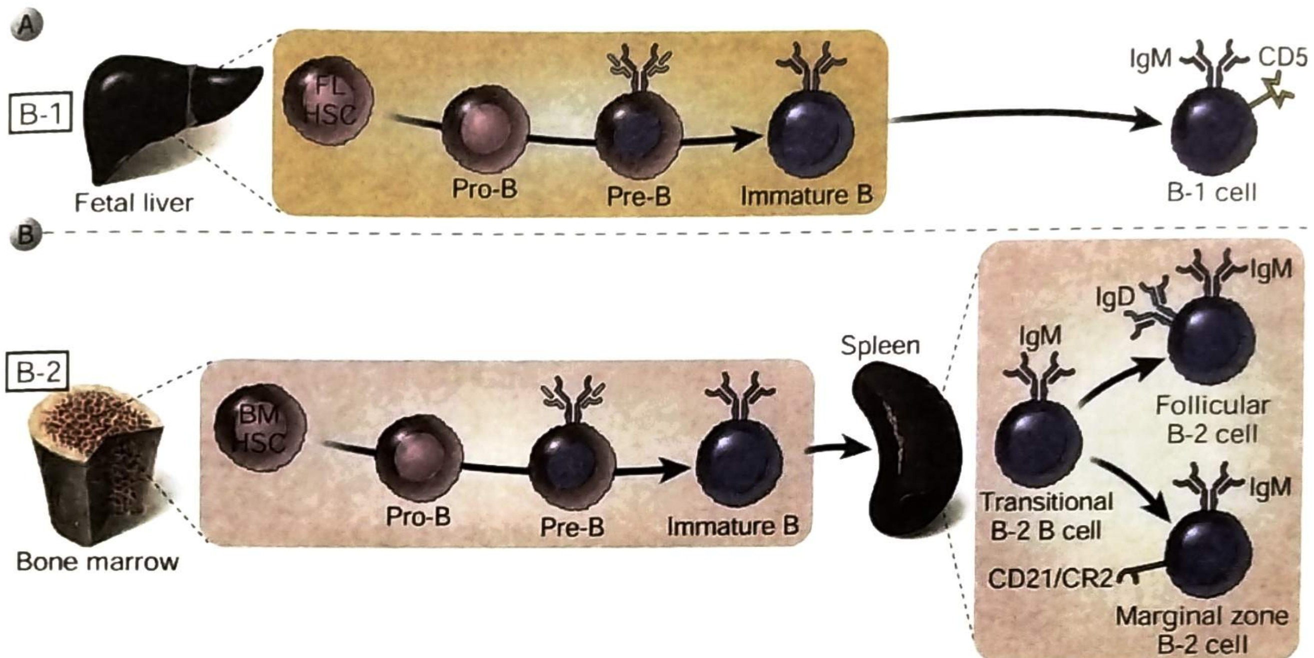
تشکیل می‌دهد (فصل ۷ را ببینید). سیگنال‌های Pre-BCR امکان بقای سلول‌ها را فراهم کرده و مسئول تکثیر گستردهٔ دودمان سلول B در طول تکامل سلول B می‌باشند. در طی این تکثیر، ساخت پروتئین‌های RAG به طور موقت خاموش می‌شود، بنابراین بازآرایی ژن Ig موقتاً متوقف می‌شود. هنوز آنچه که pre-BCR شناسایی می‌کند مشخص نیست، اما دید عمومی در حال حاضر این است که این پذیرنده به صورت غیروابسته به لیگاند عمل می‌کند و هنگامی که اجزاء کنار هم قرار می‌گیرند، فعال می‌شود. اهمیت pre-BCRs توسط مطالعات موش‌های knockout و

موارد نادر انسانی کمبود این پذیرنده‌ها مشخص شده است. برای مثال در موش‌ها حذف مهندسی شده ژن کدکننده زنجیره μ یا یکی از زنجیره‌های سبک جانشین باعث کاهش واضح تعداد سلول‌های B بالغ می‌شود زیرا تکامل آنها در مرحلهٔ pro-B متوقف شده است.

بروز pre-BCR اولین نقطه کنترل در بلوغ سلول B است. به مولکول‌های سیگنال‌رسان متعدد که در ارتباط با pre-BCR (و BCR در سلول‌های B بالغ) هستند، نیاز است تا سلول‌ها با موفقیت از مرحله کنترل با واسطه pre-BCR از pro-B به pre-B عبور کنند. یک کیناز به نام تیروزین کیناز بروتون (Bruton's tyrosine kinase [BTK]) در پایین دست pre-BCR فعال می‌شود و برای تحویل سیگنال‌ها از این پذیرنده لازم است و موجب بقا، تکثیر و بلوغ در این مرحله سلول pre-B و مراحل بعدی می‌گردد. در انسان، موتاسیون‌های ژن ***BTK*** موجب بیماری به نام **آگاماگلبولینمی وابسته به X** (X-linked agammaglobulinemia [XLA]) می‌شود که با نقص بلوغ سلول B مشخص می‌گردد (فصل ۲۱ را ببینید). در نژاد موشی به نام ***Xid*** (برای نقص ایمنی وابسته به X ـ X-linked immunodeficiency) موتاسیون‌های btk منجر به یک نقص خفیف‌تر سلول B می‌شود زیرا سلول‌های pre-B موشی یک کیناز شبیه ـ BTK دوم به نام Tec را بارز می‌کنند که تا حدی نقص Btk را جبران می‌نماید. ملکول‌های دیگر بالادست و پایین‌دست مسیر انتقال سیگنال BTK که در این نقطه کنترلی مورد نیاز هستند شامل ژن زنجیره سنگین μ ژن λ_5، $Ig\alpha$، $Ig\beta$، SYK، آداپتور انتقال سیگنال BLNK/SLP65، و زیرواحد P85 از کیناز PI3K می‌باشند. موتاسیون در این ژن‌ها از موارد نادر آگاماگلبولینمیای اتوزومی مغلوب می‌باشد (فصل ۲۱ را ببینید).

pre-BCR، بازآرایی بعدی ژنهای Ig را از دو طریق تنظیم می‌کند. اول اینکه، اگر پروتئین μ از لوکوس بازآرایی شده زنجیره سنگین بر روی یک کروموزوم تولید شود و pre-BCR را به وجود آورد، این پذیرنده سیگنال‌هایی مخابره می‌کند که به طور غیرقابل برگشت، بازآرایی لوکوس زنجیرهٔ سنگین Ig بر روی کروموزوم دیگر را مهار می‌نماید. اگر اولین بازآرایی بی‌ثمر باشد، آلل زنجیره سنگین بر روی کروموزوم دیگر می‌تواند بازآرایی VDJ را در لوکوس Ig H کامل نماید. بنابراین در هر کلون سلول B، یک آلل زنجیرهٔ سنگین به طور مؤثر بازآرایی شده و بارز می‌شود و آلل دیگر به شکل ژرم‌لاین است یا اینکه به طور بی‌ثمر بازآرایی می‌شود. در نتیجه هر سلول B تنها می‌تواند پروتئین یک زنجیرهٔ سنگین Ig کد شده توسط فقط یکی از دو آلل به ارث رسیده را بروز دهد. این پدیده را **حذف آللی (allelic exclusion)** می‌گویند و سبب می‌شود که هر سلول B یک پذیرنده واحد را بارز کند و بنابراین ویژگی کلونی حفظ می‌شود. حذف آللی زنجیره سنگین Ig شامل تغییراتی در ساختار کروماتین در لوکوس زنجیره سنگین است که دسترسی به ریکامبیناز V(D)J را محدود می‌کنند. اگر بازآرایی‌های ژن Ig H در هر دو آلل نتواند محصولی تولید کند، سلول در حال تکامل قادر به تولید زنجیره‌های سنگین Ig نبوده و نمی‌تواند سیگنال بقا وابسته به pre-BCR را مخابره کند و بنابراین دچار مرگ برنامه‌ریزی شده سلول می‌شود. دومین راه که pre-BCR تولید پذیرنده آنتی‌ژنی V(D)J را تنظیم می‌کند با تحریک بازآرایی ژنی زنجیره سبک κ است. سلول‌های pre-B در ابتدا به عنوان سلول‌های بزرگ pre-B (Large pre-B cells) تکثیر می‌یابند، و سپس بروز ژن زنجیره سبک جانشین خاموش شده و تبدیل به سلول‌های کوچک pre-B غیر تقسیم شونده می‌شوند که زنجیره سنگین μ درون سلولی را بیان می‌کنند. این سلول‌های غیر تقسیم شونده پروتئین‌های RAG را می‌سازند و بنابراین قادر به بازآرایی ژن‌های زنجیره سبک κ خود می‌باشند. سیگنال‌های pre-BCR لوکوس زنجیره سبک κ را برای آنزیم‌هایی که نوترکیبی V(D)J را انجام می‌دهند قابل دسترس می‌کنند. اگر یک بازآرایی در چارچوب (in frame) در لوکوس κ رخ دهد، سلول یک پروتئین زنجیره سبک κ را تولید خواهد کرد. که به زنجیرهٔ μ قبلاً ساخته شده می‌پیوندد و پروتئین IgM کامل را تولید می‌کند. اگر زنجیره سبک κ در ایجاد یک BCR خود واکنش‌گر مشارکت کند (پایین را ببینید) یا اگر لوکوس κ به صورت غیرمؤثر بازآرایی شود، سلول می‌تواند لوکوس λ را بازآرایی کند و دوباره یک مولکول IgM کامل را تولید کند.

نوترکیبی DNA در لوکوس زنجیرهٔ سبک κ مشابه لوکوس زنجیرهٔ سنگین Ig می‌باشد (به شکل ۱۴B–۸ نگاه کنید). در لوکوس زنجیرهٔ سبک هیچ قطعهٔ D وجود ندارد و در نتیجه نوترکیبی فقط سبب اتصال یک قطعهٔ V به یک قطعهٔ



شکل ۱۶-۸ زیرگروه‌های لنفوسیت B. **A.** بسیاری از سلول‌های B که از سلول‌های بنیادی مشتق از کبد جنین تکامل می‌یابند به رده B-1 تمایز می‌یابند. **B.** لنفوسیت‌های B که از پیش‌سازهای مغز استخوان پس از تولد به وجود می‌آیند به رده B-2 تبدیل می‌شوند. دو زیرگروه عمده لنفوسیت‌های B از پیش‌سازهای سلول B-2 مشتق می‌شوند. سلول‌های B فولیکولار، لنفوسیت‌های در حال گردش هستند، در حالی که سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای اساساً در طحال جوندگان و همچنین در گره‌های لنفی انسان نیز یافت می‌شوند. CD21 بر روی سلول‌های B فولیکولار و هم B ناحیه حاشیه‌ای بارز می‌شود، اما سطوح این کمک گیرنده بر روی سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای بیشتر می‌باشد.

BM: Bone marrow; FL: fetal liver; HSC: hematopoietic stem cell; Ig: immunoglobulin.

J شده و اگزون VJ را تشکیل می‌دهد. این اگزون VJ توسط یک اینترون از ناحیهٔ C فاصله می‌گیرد و این فاصله در نسخه RNA اولیه باقی می‌ماند. برش و وصل نسخه اولیه منجر به حذف اینترون بین VJ و اگزون‌های C می‌شود و یک mRNA تشکیل می‌دهد که پس از ترجمه، پروتئین κ یا λ را تولید می‌کند. در لوکوس λ برش و وصل متناوب RNA (alternative RNA splicing)، سبب می‌شود که احتمالاً یکی از چهار اگزون $C\lambda$ کارا، مورد استفاده قرار گیرد ولی هیچگونه اختلاف بیولوژیکی بین انواع زنجیره‌های سبک λ حاصل شناخته نشده است. تولید پروتئین κ بازآرایی لوکوس λ را مهار می‌کند و لوکوس λ تنها زمانی دستخوش نوترکیبی خواهد شد که بازآرایی κ در هر دو لوکوس زنجیره κ به ارث رسیده غیرمؤثر باشد یا به طور معمول‌تر، اگر زنجیره سبک κ بازآرایی شده به وسیلهٔ ویرایش پذیرنده به علت تشکیل BCR خود واکنش‌گر که بعداً توضیح داده می‌شود حذف شده باشد. در نتیجه، هر کلون منفرد سلول B در طی زندگی خود، فقط یکی از دو نوع زنجیرهٔ سبک را تولید می‌کند، این پدیده را حذف ایزوتایپ زنجیره سبک (light chain isotype exclusion) می‌نامند. همانند لوکوس زنجیرهٔ سنگین، ژن κ یا λ تنها از یکی از دو کروموزوم والدین در هر سلول B بیان می‌شود و آلل دیگر حذف می‌شود. در ضمن، همانند زنجیره‌های سنگین، اگر بازآرایی هر دو لوکوس توارثی زنجیره‌های κ و λ در سلول B در حال تکامل بی‌ثمر باشد، سلول سیگنال‌های بقاء را که به صورت معمول توسط BCR تولید می‌شوند از دست داده و می‌میرد.

سلول‌های B نابالغ

اولین سلول بارز کننده IgM در طول تکامل سلول B، سلول B

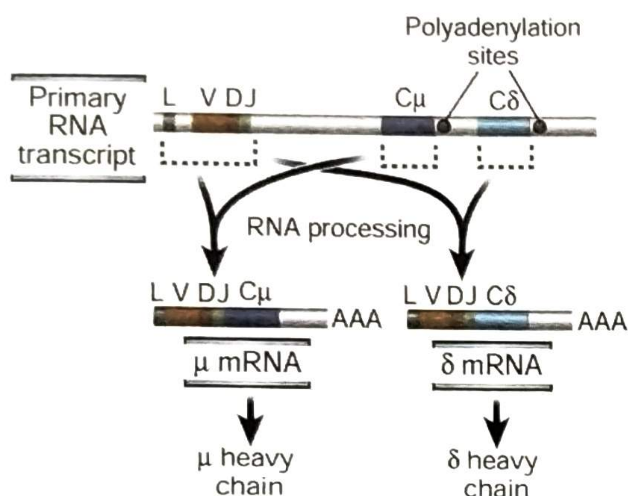
نابالغ نامیده می‌شود. ملکول‌های IgM ایجاد شده روی سلول‌های B نابالغ و تمام مراحل بعدی تکامل به همراه $Ig\alpha$ و $Ig\beta$ بر سطح سلول بارز می‌شوند و به عنوان پذیرنده‌های اختصاصی آنتی‌ژن‌ها عمل می‌کنند. وجود BCR کامل بر سطح سلول برای بقای سلول B در حال تکامل ضروری است. چندین سیگنال وجود دارد که به تنهایی توسط BCR و در غیاب آنتی‌ژن تحریک کننده فراهم می‌شوند، که به آنها سیگنال‌های تقویتی (tonic signals) گفته می‌شود. ایجاد BCR کامل برای فعال‌سازی ملکول‌های سیگنالینگ از جمله PI3 کیناز که سلول B را زنده نگه می‌دارد کافی است. این سیگنال‌ها بروز ژن RAG را نیز سرکوب می‌کنند، بنابراین از بازآرایی بیشتر ژن Ig جلوگیری می‌نماید. سلول‌های B نابالغ در پاسخ به آنتی‌ژنها، تکثیر و تمایز نمی‌یابند. در واقع، اگر آنها آنتی‌ژن‌ها را با اویدیتی بالا در مغز استخوان شناسایی کنند مثل آنتی‌ژن‌های خودی چند ظرفیتی در مغز استخوان، ممکن است بجای فعال‌شدن منجر به ویرایش پذیرنده یا مرگ سلول‌های B شود، همان طور که بعداً بحث می‌شود. این فرایند در گزینش منفی سلول‌های B که به شدت خودواکنشگر هستند، اهمیت دارد. سلول‌های B نابالغ که قویاً خود واکنشگر نیستند مغز استخوان را ترک می‌کنند و بلوغ خود را در طحال و سایر اندام‌های لنفاوی ثانویه تکمیل می‌نمایند.

زیرگروه‌های سلول‌های *B* بالغ

سلول‌های B در محیط (periphery) از زیرگروه‌های مجزایی تشکیل شده‌اند که از پیش‌تازهای متفاوتی تکامل می‌یابند (شکل ۱۶-۸). HSCهای مشتق از مغز استخوان اکثر سلول‌های B را تولید می‌کنند. این سلول‌ها به نام سلول‌های B-2 نیز نامیده می‌شوند که به سرعت از دو مرحله انتقالی عبور می‌کنند و می‌توانند متعهد شوند که یا به **سلول‌های B ناحیه مارژینال (marginal zone B cells)** و یا به **سلول‌های B فولیکولار (follicular B cells)** تبدیل گردند. سلول‌های B-1 یک رده مجزایی هستند که از HSCهای مشتق از کبد جنینی تکامل می‌یابند.

سلول‌های *B* فولیکولار

بیشتر سلول‌های B بالغ، زیررده سلول‌های B فولیکولار



شکل ۱۷-۸. بروز همزمان IgM و IgD. برش و وصل متناوب یک نسخه RNA اولیه منجر به شکل‌گیری μmRN یا δmRNA می‌شود. خط‌چین‌ها قطعات زنجیره سنگین هستند که توسط برش و وصل مجدد RNA به یکدیگر متصل می‌شوند.

هستند و علاوه بر IgM، IgD غشایی را نیز تولید می‌کنند. هر کدام از این سلول‌های B زنجیره‌های سنگین μ و δ ایمونوگلبلین را با استفاده از اگزون VDJ مشابه به صورت ایمونوگلبولین V را ایجاد می‌کند. در هر سلول B این پروتئین‌های زنجیره سنگین همراه با زنجیره سبک κ یا λ پذیرنده‌های غشایی با ویژگی آنتی‌ژنی یکسان تولید می‌کنند. بروز همزمان در یک سلول B واحد با اگزون VDJ بازآرایی شده مشابه در دو نسخه، که یکی شامل اگزون‌های $C\mu$ و دیگری اگزون‌های $C\delta$ می‌باشد، توسط برش و وصل متناوب RNA (Alternative RNA splicing) انجام می‌گیرد (شکل ۱۷-۸). نسخهٔ RNA اولیه طویلی که ایجاد می‌شود، شامل واحد VDJ بازآرایی شده و نیز ژن‌های $C\mu$ و $C\delta$ می‌باشد. اگر اینترون‌ها به گونه‌ای بریده و کنار هم گذاشته شوند که اگزون VDJ به اگزون $C\mu$ متصل شود، μmRNA پدید می‌آید. اما اگر کمپلکس VDJ به جای اگزون‌های $C\mu$ در کنار اگزون‌های $C\delta$ قرار گیرد، δmRNA تولید می‌شود. ترجمهٔ بعدی آنها باعث تولید پروتئین کامل زنجیرهٔ سنگین μ یا δ می‌گردد. بنابراین برش و وصل متناوب و پلی‌آدنیلاسیون سبب می‌شود که یک سلول B به طور همزمان mRNAهای بالغ و پروتئین‌های دو ایزوتایپ مختلف زنجیره سنگین را ایجاد کند. هر سلول B یک نسخه

RNA اولیه طویل را تولید می‌کند که شامل VDJ بازآرایی شده که دومن V را کد می‌کند و همچنین ژن‌های $C\mu$ و $C\delta$ می‌باشد (شکل ۱۶–۸). ناحیه V مشابه و بنابراین دارای ویژگی یکسانی می‌باشد. هنوز مکانیسم‌های دقیق تنظیم کننده روند انتخاب جایگاههای پلی‌آدنیلاسیون و یا جایگاه پذیرای برش و وصل مجدد، که طی آن VDJ بازآرایی شده به $C\mu$ یا $C\delta$ متصل می‌شود و سیگنالهایی که مشخص می‌کنند چه وقت و چرا یک سلول B بجای IgM تنها، باید هر دو مولکول IgM و IgD را بروز دهد، شناخته نشده است.

بروز همزمان IgM و IgD، با کسب صلاحیت عملکردی و توانایی بازگردش همراه است و به همین دلیل سلولهای B IgM+ IgD+ را سلولهای B بالغ می‌نامند. از رابطهٔ بین بروز IgD و کسب صلاحیت عملکردی، این گونه استنباط می‌شود که IgD در سلولهای B بالغ نقش یک پذیرندهٔ فعال‌کنندهٔ اساسی را به عهده دارد. به هر حال، هیچ دلیلی برای وجود اختلاف عملکردی بین IgM و IgD غشایی یافت نشده است. علاوه بر این، موشهایی که ژن $Ig\,\delta$ آنها حذف شده است، نقص مهمی در بلوغ یا پاسخهای القاشده توسط آنتی‌ژن در سلول‌های B را ندارند. سلول‌های B فولیکولار معمولاً سلول‌های B در حال بازگردش نیز نامیده می‌شوند، زیرا آنها از یک اندام لنفاوی ثانویه به دیگری مهاجرت می‌کنند و در این اندام‌ها در فولیکول‌ها ساکن می‌شوند (فصل ۲ را ببینید).

سلول‌های B فولیکولار بکر تا زمانی که به آنتی‌ژن برخورد نمایند برای مدت محدودی بقا می‌یابند (فصل ۲ را ببینید). بقای سلول B فولیکولار به سیگنال‌های تقویتی غیروابسته به آنتی‌ژن از BCR و همچنین تحریک توسط سایتوکاینی به نام BAFF (فاکتور فعال کننده سلول B از خانواده TNF، که به نام BLYS، یا تحریک کننده لنفوسیت B نیز نامیده می‌شود) که سیگنال‌های بلوغ و بقا را از طریق پذیرنده BAFF فراهم می‌کند وابسته می‌باشد. BAFF و یک لیگاند مرتبط، APRIL، به دو پذیرنده دیگر، TACI و BCMA، نیز می‌توانند متصل شوند که در مراحل بعدی فعال‌سازی و تمایز سلول B شرکت دارند (در فصل ۱۲ توضیح داده می‌شود). این سایتوکاین‌ها به وسیلهٔ سلول‌های رتیکولار فیبروبلاست تخصص یافته و سلول‌های میلوئید در فولیکول‌های لنفاوی و در مغز استخوان تولید می‌شوند.

سلول‌های B فولیکولار بکر همانند سلول‌های T بکر گردشی، گره لنفی را از طریق عروق لنفاوی وابران ترک می‌کنند و وارد خون می‌شوند و از طریق مویرگ‌های با اندوتلیال بلند به گره‌های لنفی باز می‌گردند (فصل ۳ را ببینید).

این سلول‌های B بالغ و بکر قدرت پاسخ‌دهی در برابر آنتی‌ژنها را دارند و اگر با آنتی‌ژنی که آن را با میل پیوندی بالا می‌شناسند و به آن پاسخ می‌دهند، مواجه نشوند، در عرض چند ماه خواهند مرد. در فصل ۱۲ خواهیم دید که چگونه این سلولها به آنتی‌ژنها پاسخ می‌دهند و چگونه الگوی بروز ژنی Ig در جریان تمایز سلول‌های B پس از برخورد با آنتی‌ژنها تغییر می‌کند.

سلول‌های *B-1* و لنفوسیت‌های *B* ناحیه مارژینال (حاشیه‌ای)

یک زیرگروه از لنفوسیت‌های B که به نام سلول‌های B-1 نامیده می‌شوند پذیرنده‌های آنتی‌ژنی با تنوع محدودی را بارز می‌کنند و ممکن است عملکردهای متفاوت از سلول‌های B فولیکولار در ایمنی هومورال داشته باشند. این سلول‌ها از سلول‌های بنیادی خونساز (HSCs) مشتق از کبد جنینی منشأ می‌گیرند و در جوندگان به خوبی مشخص شده‌اند. بسیاری از سلول‌های B1 موش مولکول CD5 را بروز می‌دهند. پس از تولد، تعداد زیادی از این سلول‌ها به عنوان جمعیت‌های خود تجدیدشونده (self-renewing) در صفاق و مکان‌های مخاطی یافت می‌شوند. سلول‌های B-1، در طی تکامل زودتر از سلول‌های B فولیکولار و B ناحیهٔ مارژینال، ظاهر می‌شوند و گنجینه نسبتاً محدودی را از ژن‌های V با تنوع اتصالی کمتر از سلول‌های B معمولی را بروز می‌دهند (به علت اینکه TdT در سلول‌های B-1 در حال تکامل در کبد جنینی بارز نمی‌شود). سلول‌های B-1، به طور خود به خودی آنتی‌بادی‌های IgM ترشح می‌کنند که اغلب با پلی‌ساکاریدهای میکروبی و لیپیدها، و نیز لیپیدهای اکسید شده که طی پراکسیداسیون لیپیدی تولید می‌شوند واکنش می‌دهند. اکثر آنتی‌بادی‌های IgM بر علیه آنتی‌ژن‌های گروه خونی ABO از سلول‌های B-1 مشتق می‌شوند. گاهی اوقات، این آنتی‌بادی‌ها، به نام **آنتی‌بادی‌های طبیعی (natural antibodies)** خوانده می‌شوند، زیرا بدون ایمونیزاسیون آشکار در افراد به وجود می‌آیند، البته ممکن است که

فلورمیکروبی در روده منبع آنتی‌ژن‌هایی باشد که تولید آنها را تحریک می‌کنند. سلول‌های B-1 منبع سریع تولید آنتی‌بادی بر علیه میکروب‌ها در مکان‌های خاص مثل صفاق هستند. در جایگاه‌های مخاطی بسیاری از پلاسماسل‌های ترشح کننده IgA در لامینا پروپریا از سلول‌های B-1 مشتق می‌شوند. سلول‌های B-1 مشابه سلول‌های $\gamma\delta$ T هستند از این نظر که هر دو آنها گنجینهٔ محدودی از پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را دارند و تصور می‌شود که هر دو آنها به آنتی‌ژن‌هایی پاسخ دهند که در محل مواجههٔ سطوح اپی‌تلیال با محیط خارجی قرار دارند.

در انسان سلول‌های شبیه B-1 مشخص شده‌اند، اما این جمعیت از نظر فنوتیپی با سلول‌های B فعال شده همپوشانی داشته و مشخص کردن سلول‌های B-1 را مشکل می‌کند.

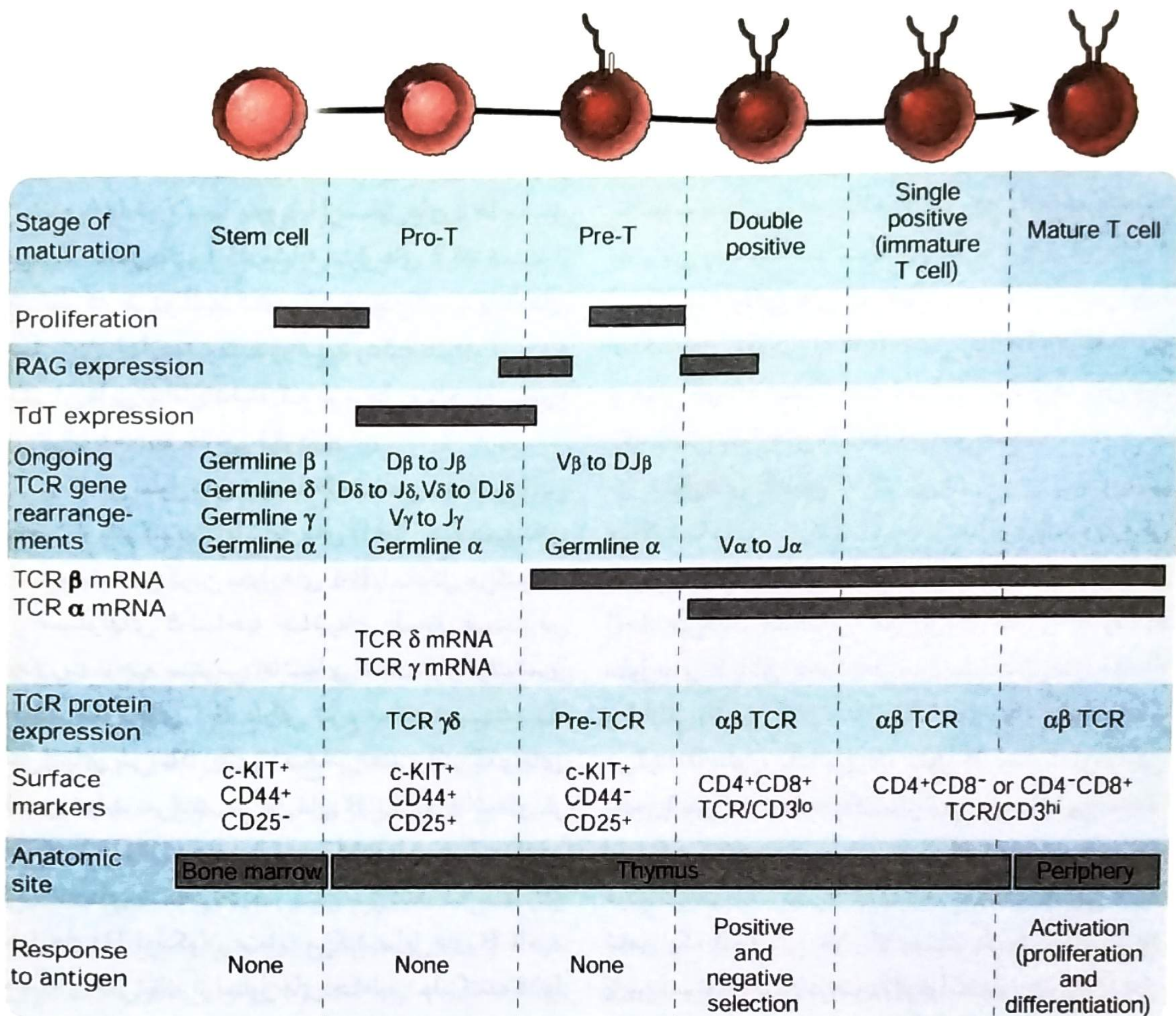
سلولهای B ناحیه حاشیه‌ای طحال عمدتاً در مجاورت ناحیه سینوس حاشیه‌ای طحال قرار گرفته‌اند و همانند سلولهای B-1 دارای تنوع محدود هستند، به آنتی‌ژنهای پلی‌ساکاریدی پاسخ می‌دهند و آنتی‌بادی‌های طبیعی تولید می‌کنند. سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای در انسان و موش وجود دارند و IgM را در غیاب IgD و پذیرنده‌های سطحی دیگر بیان می‌کنند، که آنها را از سلول‌های B فولیکولار متمایز می‌کند. سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای نمی‌تواند از سلول‌های خاطره تولیدکننده IgM تشخیص داده شوند. در موش، سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای فقط در طحال وجود دارند در حالی که در انسان در طحال و همچنین در نواحی خارج فولیکولی نزدیک به اطراف گره‌های لنفی وجود دارند. سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای به سرعت به میکروب‌های موجود در خون پاسخ داده و به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgM با طول عمر کوتاه تمایز می‌یابند. این سلول‌های B می‌توانند در پاسخ‌های ایمنی وابسته به T نیز شرکت کنند.

گزینش گنجینه سلول‌های B بالغ

گنجینهٔ سلول‌های B بالغ از ذخیره سلول‌های B نابالغ گزینش مثبت و منفی می‌شود. همان طور که بعداً خواهید دید، گزینش مثبت در لنفوسیت‌های T کاملاً مشخص شده است و مسئول تطابق‌دادن TCR روی سلول‌های $TCD8^+$ و $TCD4^+$ به تازگی تولید شده با توانایی آنها برای شناسایی مولکول‌های MHC کلاس I و II (به ترتیب) است. هیچ محدودیت قابل مقایسه‌ای برای شناسایی آنتی‌ژن در سلول‌های B وجود ندارد. با این وجود، به نظر می‌رسد گزینش مثبت یک پدیده عمومی است که عمدتاً هماهنگ شده است تا لنفوسیت‌هایی راکه برنامه بازارایی خود را به صورت موفق به پایان رسانیده‌اند، شناسایی کند. تنها سلول‌های B بارزکننده مولکول‌های Ig غشایی عملکردی می‌توانند سیگنال‌های تقویتی (tonic) مشتق از BCR را دریافت کنند و همان طور که پیشتر بحث شد، این سیگنال‌ها برای زنده نگه داشتن سلول‌های B نابالغ ضروری هستند.

سلول‌های B نابالغ که آنتی‌ژن‌های خودی را با اویدیتی بالا شناسایی می‌کنند، اغلب از طریق روند **ویرایش پذیرنده (receptor editing)** تغییراتی در ویژگی خود ایجاد می‌کنند. شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی به وسیلهٔ سلول‌های B نابالغ، باعث فعال‌سازی مجدد ژن‌های RAG، و بازآرایی و تولید یک زنجیرهٔ سبک جدید Ig می‌شود و سبب می‌گردد تا سلول، یک پذیرنده سلول B متفاوت (ویرایش شده) را بارز کند که خود واکنشگر نمی‌باشد. اگزون $V\kappa J\kappa$ اولیه، که کد کنندهٔ دومن متغیر یک ژن زنجیرهٔ سبک خودواکنشگر است، معمولاً حذف شده و با یک بازآرایی جدید شامل یک قطعهٔ ژنی $V\kappa$ بالادست و یک قطعهٔ ژنی $J\kappa$ پایین دست جایگزین می‌شود. اگر فرآیند ویرایش برای ایجاد یک بازآرایی زنجیره سبکِ κ کارآمد و در چارچوب روی هر کروموزوم موفقیت‌آمیز نباشد، سلول B نابالغ فعال شده ممکن است به بازآرایی لوکوس زنجیرهٔ سبک λ در ابتدا روی یک کروموزوم، و اگر غیرمؤثر بود سپس به بازآرایی زنجیره سبک λ روی کروموزوم دیگر بپردازد. بنابراین تقریباً همهٔ سلول‌های B که زنجیره‌های سبک λ را دارند، احتمالاً از سلول‌های B نابالغ که خودواکنشگر بودند و تحت فرآیند ویرایش پذیرنده قرار گرفته‌اند مشتق شده‌اند.

اگر ویرایش پذیرنده صورت نگیرد سلول‌های B نابالغ که پذیرنده‌های با میل پیوندی بالا برای آنتی‌ژن‌های خودی بارز می‌کنند و با این آنتی‌ژن‌ها در مغز استخوان یا طحال مواجه می‌شوند نیز ممکن است، به وسیله آپوپتوز از بین بروند. این فرآیند **گزینش منفی** نامیده می‌شود. گزینش منفی اغلب در سلول‌های B ترانزیشنال در طحال اتفاق می‌افتد. آنتی‌ژن‌های واسطه‌گر گزینش منفی سیگنال‌های قوی به



شکل ۱۸-۸. مراحل بلوغ سلول T. وقایع مطابق با هر مرحلهٔ بلوغ سلول T از یک سلول بنیادی مغز استخوان تا یک لنفوسیت T بالغ نشان داده شده‌اند. چندین مارکر سطحی، علاوه بر مارکرهای موجود در شکل برای تعیین مراحل مشخص بلوغ سلول T استفاده شده‌اند. تیموسیت‌های کورتکس که فاقد CD4 و CD8 می‌باشند، سلول‌های دوگانه منفی یا DN T نامیده می‌شوند و متعاقباً براساس بروز دو مارکر CD25 و CD44 تقسیم می‌شوند. سلول‌های $CD25^-$ $CD44^+$ در کورتکس که اخیراً از مغز استخوان آمده‌اند و در اتصال کورتیکو-مدولاری قرار گرفته‌اند گاهی سلول‌های DN_1 T یا Pro-T نامیده می‌شوند و معادل مرحله سلول Pro-B در بلوغ سلول B هستند. تیموسیت‌های $CD25^+$ $CD44^+$ در بخش میانی کورتکس (mid-cortex) حضور دارند و اغلب تحت عنوان سلول‌های DN_2 T نامیده می‌شوند؛ این سلول‌ها متعهد شده‌اند تا تبدیل به سلول‌های T شوند و در این مرحله است که بازآرایی $TCR\beta$، $TCR\gamma$ و $TCR\delta$ آغاز می‌گردد. تیموسیت‌های $CD25^+$ $CD44^-$ سلول‌های DN_3 T نیز نامیده می‌شوند. حد واسط بین سلول‌های DN_3 و دوگانه مثبت (DP) زیرگروه DN_4 نامیده می‌شوند.

لنفوسیت‌های B نابالغ بارز کننده IgM که پذیرنده‌های اختصاصی برای این آنتی‌ژن‌های خودی را بارز می‌کنند، ارسال می‌کنند. هر دو ویرایش پذیرنده و حذف، مسئول حفظ تولرانس سلول B به آنتی‌ژن‌های خودی موجود در مغز استخوان هستند (فصل ۱۵ را ببینید).

هنگامی که انتقال به مرحله سلول B بالغ IgM^+ IgD^+

صورت می‌پذیرد، شناسایی آنتی‌ژن منجر به تکثیر و تمایز می‌شود و نه به آپوپتوزیس یا ویرایش پذیرنده. در نتیجه سلول‌های B بالغ که آنتی‌ژن‌ها را در بافت‌های لنفاوی محیطی با میل پیوندی بالا شناسایی می‌کنند، فعال شده و این فرایند به پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌انجامد. سلول‌های Bفولیکولار بیشتر پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T یاریگر علیه آنتی‌ژن‌های پروتئینی را ایجاد می‌کنند (فصل ۱۲ را ببینید).

تکامل لنفوسیت‌های T

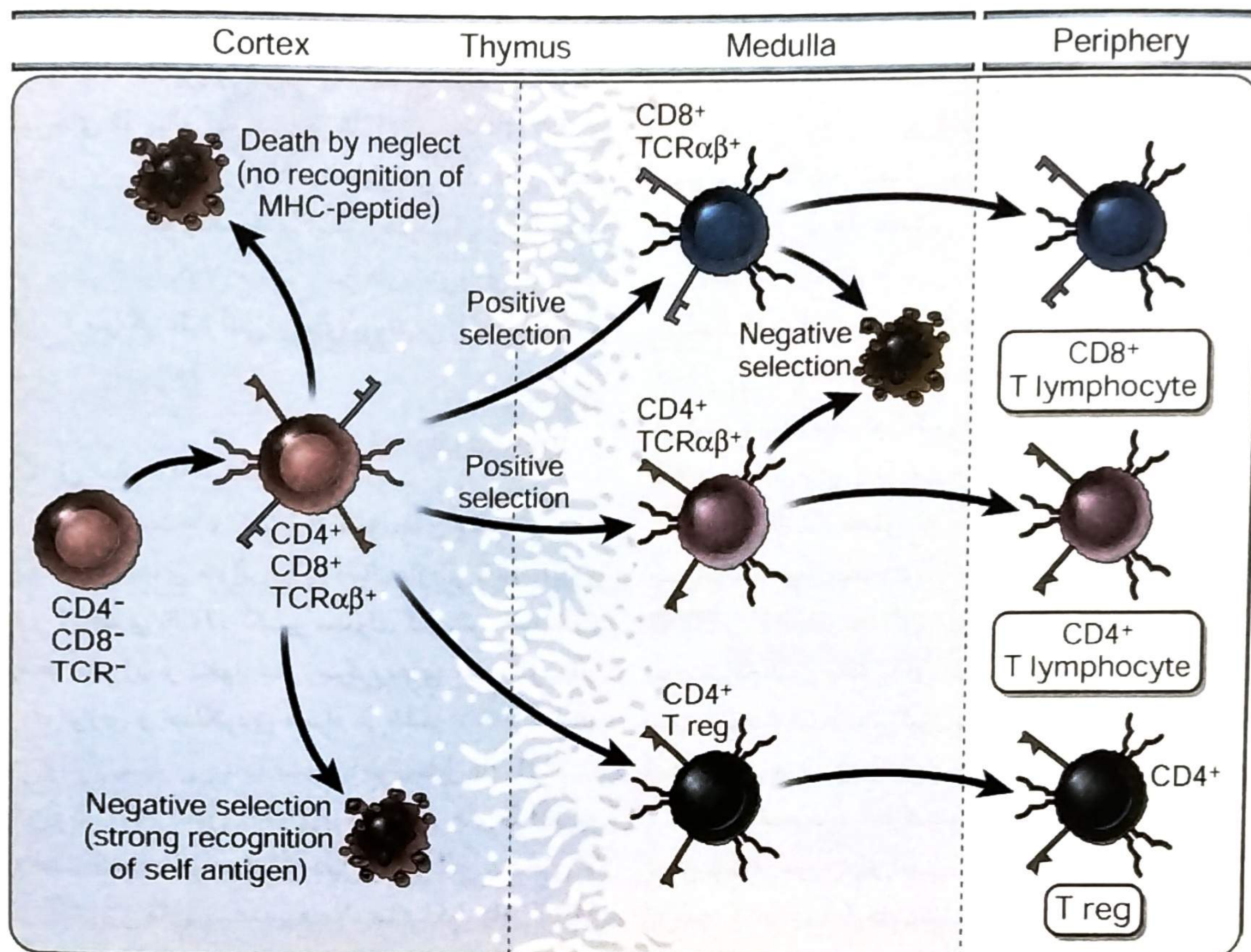
تکامل لنفوسیت‌های T بالغ از سلول‌های پیش‌تاز متعهد شده، رویدادهای متوالی را به دنبال دارد و با بازآرایی و بروز ژن‌های TCR، تکثیر سلول، گزینش القاءشده توسط آنتی‌ژن و تعهد به زیرگروه‌های مجزا از نظر مورفولوژی و عملکردی همراه می‌باشد (شکل ۱۸-۸). این روند از بسیاری جهات مشابه با بلوغ سلول‌های B است. با این وجود، بلوغ سلول T، دارای برخی ویژگی‌های منحصر به فرد است که به طور عمده، به دلیل ویژگی لنفوسیت‌های T برای آنتی‌ژن‌های پپتیدی همراه با ملکول‌های MHC خودی و نیاز به یک ریزمحیط خاص برای گزینش سلول‌های دارای این ویژگی می‌باشد.

نقش تیموس در بلوغ سلول T

تیموس، جایگاه اصلی بلوغ سلول‌های T است. تیموس با افزایش سن، تحلیل رفته و در واقع پس از بلوغ در انسان‌ها قابل تشخیص نیست، و باعث کاهش تدریجی برون‌ده سلول‌های T بالغ می‌شود. اما قسمتی از بلوغ سلول‌های T در طول دوران بزرگسالی ادامه می‌یابد، همان طوری که در گیرندگان بزرگسال، پیوند مغز استخوان سبب برگشت موفقیت‌آمیز سیستم ایمنی به حالت اولیه می‌گردد، امکان دارد که باقیماندهٔ تیموس تحلیل رفته، برای بلوغ تعدادی از سلول‌های T کافی باشد. از آنجایی که سلول‌های T خاطره عمر طولانی دارند (شاید در انسان، بیش از ۲۰ سال باشد) و با بالارفتن سن تجمع می‌یابند، نیاز به تولید سلول‌های T جدید با مسن‌ترشدن افراد، کاهش پیدا می‌کند (شکل ۱۲-۲ را ببینید).

لنفوسیت‌های T از پیش‌سازهایی در کبد جنین و مغز استخوان بالغین منشأ می‌گیرند و وارد تیموس می‌شوند. این precursorها پیش‌تازهای چندتوانه هستند که از جریان خون با عبور از اندوتلیوم وریدچه‌های پس مویرگی در ناحیه اتصال کورتیکومدولاری وارد تیموس می‌شوند. در موش‌ها، نخستین بار لنفوسیت‌های نابالغ در روز یازدهم از بارداری طبیعی (۲۱ روزه)، در تیموس ظاهر می‌شوند که در انسان معادل با هفته ۷ یا ۸ بارداری است. در کورتکس، تیموسیت‌ها، ابتدا TCRهای $\gamma\delta$ و $\alpha\beta$ را بارز می‌کنند. هنگام ترک کورتکس و ورود به مدولا سلول‌های $\alpha\beta$ T به سلول‌های $CD4^+$ محدود به MHC کلاس II و یا سلول‌های $CD8^+$ محدود به MHC کلاس I بالغ تبدیل می‌شوند. تیموسیت‌های یگانه مثبت single positive $CD8^+$ و $CD4^+$ از مدولای تیموس خارج شده و وارد جریان خون می‌شوند. در بخش‌های بعدی بلوغ سلول‌های $\alpha\beta$T مورد بحث قرار می‌گیرد، در مورد سلول‌های $\gamma\delta$T در قسمت‌های بعدی این فصل صحبت می‌شود.

محیط تیموس، محرک‌هایی راکه برای تکثیر و بلوغ تیموسیت‌ها مورد نیاز است، تولید می‌نماید. بسیاری از این محرک‌ها از سلول‌های تیموسی به غیر از سلول‌های T بالغ مشتق می‌شوند. در کورتکس، سلول‌های اپی‌تلیال شبکهٔ توری مانند (meshwork) از زواید سیتوپلاسمی بلند که دور تیموسیت حلقه می‌زنند، تشکیل می‌دهند که تیموسیت‌ها برای رسیدن به مدولا باید از آن عبور کنند. سلول‌های اپی‌تلیال مدولاری تیموس که نوع خاصی از سلول‌های اپی‌تلیال هستند در مدولا وجود دارند و ممکن است نقش منحصر به فردی را در ارائه آنتی‌ژن‌های خودی برای انتخاب منفی سلول‌های T در حال تکامل ایفا کنند (فصل ۱۵ را ببینید). سلول‌های دندریتیک (DC) مشتق از مغز استخوان در محل اتصال کورتکس و مدولا و همچنین داخل ناحیهٔ مدولا دیده می‌شوند و ماکروفاژها عمدتاً درون مدولا قرار دارند. مهاجرت تیموسیت‌ها از بین این آرایش آناتومیک سبب واکنش‌های متقابل فیزیکی بین تیموسیت‌ها و سایر سلول‌هایی که برای بلوغ و گزینش لنفوسیت‌های T ضروری هستند، می‌شود. سلول‌های دندریتی و اپی‌تلیال تیموس، مولکول‌های MHC کلاس I و II را بارز می‌کنند. واکنش‌های متقابل تیموسیت‌های در حال بلوغ با این مولکول‌های MHC برای گزینش گنجینهٔ سلول‌های T بالغ، ضروری



شکل ۱۹-۸ مرور کلی تکامل سلول T در تیموس. پیش‌سازهای سلول‌های T از طریق خون از مغز استخوان به تیموس، مهاجرت می‌کنند. پیش‌تازهای سلول‌های $\alpha\beta$T دوگانه منفی (DN) هستند. این سلول‌ها در کورتکس تیموس، TCRها و کمک‌محرک‌های CD4 و CD8 را بارز می‌کنند. روندهای گزینش، سلول‌های T خودواکنش‌گر در کورتکس (مرحله دوگانه مثبت (DP)) و همچنین تیموسیت‌های تک مثبت (SP) در مدولا را حذف می‌کند. سبب تحریک بقاء تیموسیت‌هایی می‌شوند که TCR آنها با میل پیوندی کم به MHC خودی متصل می‌شوند. تمایز فنوتیپی و عملکردی در جهت تولید سلول‌های $CD4^+CD8^-$T یا $CD8^+CD4^-$ در مدولا، اتفاق می‌افتد و سلول‌های T بالغ به داخل جریان خون رها می‌شوند. برخی از سلول‌های دوگانه مثبت به سلول‌های T تنظیمی $CD4^+CD8^-$ تمایز می‌یابند (فصل ۱۵ را ببینید). تکامل سلول‌های $\gamma\delta$T نشان داده نشده است.

هستند و در ادامه، در مورد آنها بحث خواهد شد.

ورود و خروج این سلول به تیموس توسط کموکاین‌ها صورت می‌گیرد. پیش‌تازهای تیموسیت‌ها پذیرنده کموکاینی CCR9 را بارز می‌کنند. ورود این پیش‌سازها به تیموس وابسته به اتصال CCR9 به لیگاند کموکاینی CCL25 می‌باشد که در کورتکس تیموس تولید می‌گردد. کموکاین‌هایی مانند CCL21 و CCL19 که به پذیرنده کموکاین CCR7 روی تیموسیت‌ها متصل می‌شوند، حرکت سلول‌های T در حال تکامل از کورتکس به مدولا را هدایت می‌کنند. نهایتاً، لنفوسیت‌های T تازه تشکیل شده، که پذیرندهٔ اسفنگوزین ـ ۱ ـ فسفات را بارز می‌کنند (فصل ۳ را ببینید)، از مدولای تیموس خارج شده و به دنبال شیب اسفنگوزین ۱ ـ فسفات به سمت جریان خون حرکت می‌کنند.

سلول‌های استرومایی تیموس، شامل سلول‌های اپی‌تلیال، IL7 ترشح می‌کنند، که پیشتر به عنوان یک فاکتور رشد لنفوپوئیتیک مهم به آن اشاره شد. میزان تکثیر سلولی و مرگ آپوپتوتیک در تیموسیت‌های کورتکس بسیار بالا است. از تعداد زیاد اخلافی که از یک پیش‌ساز منفرد منشأ می‌گیرند،

۹۵ درصد قبل از رسیدن به مدولا از طریق آپوپتوزیس می‌میرند. مرگ سلولی در اثر مجموعه‌ای از فاکتورها شامل نقص در بازآرایی مؤثر ژن زنجیره β TCR و بنابراین عدم توانایی در عبور از مرحله کنترل گزینش pre-TCR/β که در پایین توضیح داده می‌شود، نقص در گزینش مثبت توسط مولکول‌های MHC خودی در تیموس و گزینش منفی القاشده با آنتی‌ژن خودی، روی می‌دهد (به شکل ۳-۸ نگاه کنید).

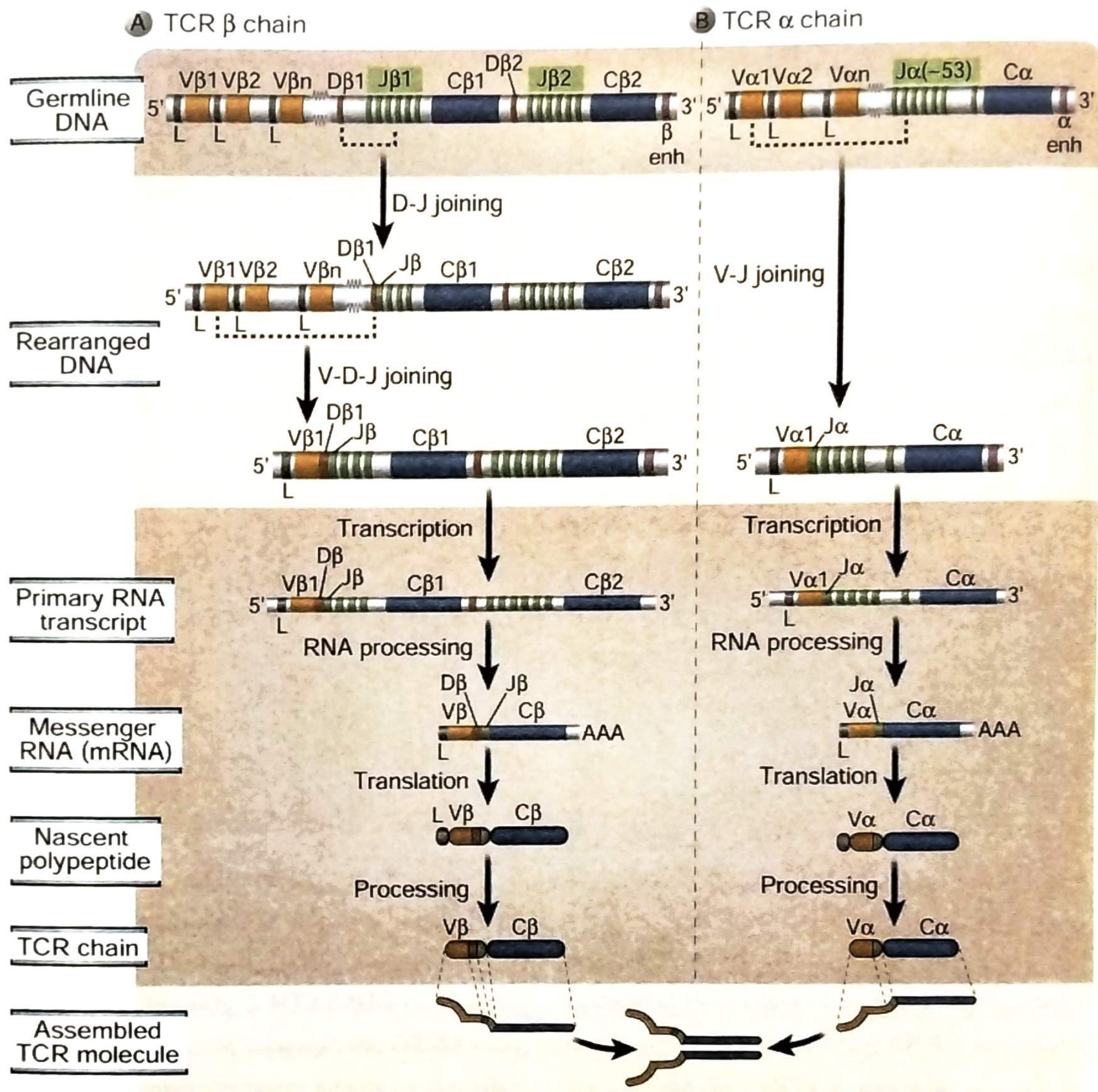
مراحل بلوغ سلول T

در حین بلوغ سلول T، مراحل دقیقی وجود دارد که طی آنها ژن‌های TCR بازآرایی می‌شوند و TCR و کمک‌پذیرنده‌های CD4 و CD8 بارز می‌گردند (شکل ۱۸-۸و ۱۹-۸را ببینید). در تیموس جنینی موش، در ابتدا بروز سطحی TCR $\gamma\delta$ در عرض ۳ تا ۴ روز پس از اینکه اولین سلول‌های پیش‌ساز وارد شدند، صورت می‌گیرد و TCR $\alpha\beta$، ۲ تا ۳ روز بعد بارز می‌شود. در تیموس جنین انسان، بروز پذیرنده‌های $\gamma\delta$ سلول T، در حدود هفته ۹ بارداری و به دنبال آن بیان TCR $\alpha\beta$ در هفته ۱۰ صورت می‌گیرد.

تیموسیت‌های دوگانه منفی

اکثر تیموسیت‌های نابالغ که به تازگی از مغز استخوان آمده‌اند دارای ژنهای TCR به شکل ژرم‌لاین هستند و قادر به بروز TCR، CD3، زنجیره‌های ζ CD4 یا CD8 نمی‌باشند؛ این سلول‌ها به نام **تیموسیت‌های دوگانه منفی** (double-negative thymocytes [DN]) (به علت فقدان بروز CD4 و CD8) خوانده می‌شوند. اکثریت (بیش از ۹۰ درصد) تیموسیت‌های دوگانه منفی که در طی فرآیندهای گزینش تیموسی زنده مانده‌اند نهایتاً به سلول‌های T بارز کننده TCR $\alpha\beta$ $CD4^+$ و $CD8^+$ محدود به MHC تبدیل می‌شوند؛ برخی از تیموسیت‌های دوگانه منفی به سلول‌های T $\gamma\delta$ مبدل می‌گردند.

اولین تیموسیت‌های DN تا حد زیادی تمایز نیافته در نزدیکی محل اتصال کورتیکومدولاری (cortico-medullary) قرار دارند و شروع به مهاجرت به سمت میانه کورتکس (mid-cortex) می‌نمایند. این سلول‌ها هنوز به ردهٔ T متعهد نشده‌اند. در مرحله بعدی تمایز تیموسیت‌های قشری در میانه کورتکس، تیموسیت‌های DN هم CD44 و هم CD25 را بارز می‌کنند (شکل ۱۸-۸ را ببینید). این مرحله به عنوان مرحله بلوغ سلول Pro-T در نظر گرفته می‌شود و این سلول‌ها شروع به بازآرایی ژن‌های TCR خود می‌کنند. پروتئین‌های RAG1 و RAG2، برای نخستین بار در این مرحله از تکامل سلول T ظاهر می‌شوند و برای بازآرایی ژن‌های TCR لازم هستند. در سلول‌های T$\alpha\beta$ ابتدا بازآرایی‌های Dβ به Jβ در لوکوس زنجیره β TCR صورت می‌گیرد، به طوری که قطعه ژنی Dβ1 به یکی از شش قطعهٔ Jβ1 یا قطعه Dβ2 به یکی از شش قطعهٔ Jβ2 متصل می‌شود (شکل ۲۰A-۸). بازآرایی‌های Vβ به DJβ در مرحله بعدی pre-T در کورتکس اتفاق می‌افتد. توالیهای DNA مابین قطعات در حال بازآرایی نظیر ژن‌های D، J و احتمالاً Cβ1 (اگر قطعات Dβ2 و Jβ2 استفاده شوند) در طی این روند بازآرایی حذف می‌شوند. نسخه‌های هسته‌ای اولیه ژنهای TCR β شامل اینترون‌ها بین اگزون بازآرایی شده VDJβ و ژن Cβ مربوطه هستند (همانند ۳ اینترون اضافی بین ۴ اگزون که هر ژن Cβ را می‌سازند) دم‌های Poly-A پس از شکستن نسخه اولیه در پایین دست جایگاههای پلی‌آدنیلاسیون قرار گرفته در سمت ′۳ ناحیه Cβ اضافه می‌شوند و توالی‌های بین اگزون VDJ و Cβ در RNA بریده و حذف می‌گردند تا یک mRNA بالغ تشکیل شود که در آن قطعات VDJ در کنار نخستین اگزون یکی از دو ژن Cβ (بسته به این که کدام قطعه J در حین فرایند بازآرایی انتخاب شده است) قرار گیرند. ترجمهٔ این mRNA سبب تولید پروتئین با طول کامل TCRβ می‌شود. به نظر می‌رسد که هر دو ژن Cβ از نظر عملکرد می‌توانند به جای هم استفاده شوند و استفاده از هر یک از دو ژن Cβ، بر روی ویژگی TCR تأثیر نمی‌گذارد. با این وجود، یک سلول T منفرد هرگز یک ژن C را به دیگری سوئیچ نمی‌کند. پروموترهای ژن‌های Vβ که در سمت ′۵ قرار دارند، به طور هماهنگ با یک افزایندهٔ (enhancer) قوی که در سمت ′۳ ژن Cβ2 قرار دارد، عمل می‌کنند و این در شرایطی اتفاق می‌افتد که ژن‌های V از طریق نوترکیبی V(D)J در نزدیک ژن C قرار گیرند. این نزدیکی پروموتر به افزاینده مسئول نسخه‌برداری زیاد مختص سلول T ژن زنجیره TCRβ بازآرایی شده است. پس از اضافه و حذف نوکلئوتیدها در طی بازآرایی ژنی، در تنها



شکل ۲۰–۸. نوترکیبی ژنی زنجیره‌های α و TCRβ و بروز آنها. ترتیب نوترکیبی و رویدادهای بروز ژنی برای زنجیرهٔ TCRβ **(A)** و زنجیرهٔ TCR α **(B)** نشان داده شده است. در نمونه نشان داده شده در A، ناحیهٔ متغیر (V) زنجیرهٔ TCRβ شامل قطعات ژنی Vβ1، Dβ1 و قطعه سوم J در مجموعهٔ Jβ1 است. ناحیهٔ ثابت (C) توسط اگزون Cβ1 کد می‌شود که برای سهولت به صورت یک اگزون منفرد ترسیم شده است. توجه داشته باشید که در لوکوس زنجیره TCRβ بازآرایی با اتصال D به J آغاز شده و به دنبال آن اتصال V به DJ صورت می‌گیرد. در انسان ۱۴ قطعه Jβ شناسایی شده‌اند و تمام آنها در شکل نشان داده نشده‌اند. در مثال نشان داده شده در **B**، ناحیه V از زنجیره TCRα شامل ژن Vα1 و قطعه دوم J در مجموعه Jα است (این مجموعه از حداقل ۶۱ قطعه Jα در انسان‌ها تشکیل شده است؛ که همگی اینجا نشان داده نشده‌اند).

نیمی از سلول‌های Pre-T در حال تکامل، تعداد نوکلئوتیدهای جدید در ژن زنجیرهٔ $TCR\beta$ ضریبی از سه می‌باشد (روی یکی از دو لوکوس به ارث رسیده $TCR\ \beta$) و بنابراین تنها حدود نیمی از سلول‌های pre-T در حال تکامل پروتئین $TCR\ \beta$ را بیان کنند. مرحله بعدی در تکامل سلول T، انتخاب سلول‌هایی است که اولین زنجیره پذیرنده آنتی‌ژنی را بارز می‌کنند و می‌توانند از این نقطه بازرسی عبور نمایند.

پذیرنده سلول pre-T

اگر یک بازآرایی موفق (یعنی در چارچوب) در ژن زنجیره $TCR\ \beta$ در یک سلول pro-T دوگانه منفی مشخص اتفاق بیفتد، زنجیره $TCR\ \beta$ بر سطح سلول همراه با یک پروتئین ثابت به نام $pre\text{-}T\alpha$ بارز می‌شود که همراه با پروتئین‌های CD3 و ζ کمپلکس pre-TCR را شکل می‌دهد (شکل ۱۵B–۸ را ببینید). pre-TCR، سبب گزینش سلول pre-T در حال تکامل می‌شود که به صورت موفقیت‌آمیزی زنجیره $TCR\ \beta$ را بازآرایی می‌کنند. عملکرد کمپلکس pre-TCR در تکامل سلول T مشابه کمپلکس pre-BCR حاوی زنجیره سبک جانشین در تکامل سلول B است. سیگنال‌های pre-TCR سلول‌هایی را که به طور موفقیت‌آمیزی ژن زنجیرهٔ $TCR\ \beta$ را بازآرایی کرده‌اند انتخاب کرده و منجر به بقای این سلول‌های Pre-T شده و به بیشترین نحو در گسترش تکثیری در حین تکامل سلول T شرکت می‌کنند و انتقال از مرحلهٔ دوگانه منفی به مرحلهٔ دوگانه مثبت را در تکامل تیموسیت تحریک می‌کنند. علاوه بر این، این سیگنال‌ها، بازآرایی بیشتر لوکوس زنجیره $TCR\ \beta$ را نیز روی الل بازآرایی نشده مهار می‌کنند. به این ترتیب، حذف آللی زنجیرهٔ β صورت می‌پذیرد (یعنی سلول‌های T بالغ یک زنجیره پذیرنده آنتی ژن را تنها از یکی از دو لوکوس زنجیرهٔ β به ارث رسیده بروز می‌دهند). همانند سلول‌های pre-B، اینکه آیا لیگاندی از طریق pre-TCR شناسایی می‌شود، هنوز روشن نشده است. انتقال سیگنال توسط pre-TCR همانند انتقال سیگنال pre-BCR ممکن است به صورت غیروابسته به لیگاند پس از تجمع موفق کمپلکس pre-TCR آغاز شود. سیگنال‌دهی pre-TCR توسط تعدادی از کینازهای سیتوزولیک و پروتئین‌های آداپتور انجام می‌شود که آنها نیز به سیگنال‌دهی TCR ارتباط دارند (فصل ۷ را ببینید). عملکرد اصلی کمپلکس pre-TCR در بلوغ سلول T با مطالعات متعدد بر روی موشهای با موتاسیون‌های ژنتیکی، مشخص شده است، که در آنها نقص هر کدام از اجزای کمپلکس pre-TCR یا ملکول‌های سیگنالینگ مرتبط (مانند زنجیره $TCR\beta$، $pre\text{-}T\alpha$، CD3 و ζ یا Lck) منجر به توقف بلوغ سلول‌های T در مرحلهٔ دوگانه منفی می‌شود. موتاسیون $CD3\varepsilon$ در انسان‌ها منجر به SCID می‌گردد (فصل ۲۱ را ببینید)، در حالی که موتاسیون LCK در انسان‌ها باعث فقدان تقریبی سلول‌های $T\ CD4^+$ می‌شود. به دلیل اینکه برای تکامل سلول‌های $T\ CD4^+$ نسبت به $T\ CD8^+$ در طول گزینش مثبت به سیگنال‌های قوی‌تری از LCK نیاز است که بعداً بحث می‌شود.

تیموسیت‌های دوگانه مثبت

در مرحلهٔ بعدی از بلوغ سلول T، تیموسیت‌هایی که CD4 و CD8 را بارز می‌کنند، به نام سلول‌های T دوگانه مثبت (double-positive T cells) خوانده می‌شوند. بروز CD4 و CD8 برای روندهای گزینش متعاقب آن ضروری است. بازآرایی ژن‌های زنجیره $TCR\ \alpha$ و بروز هترودیمرهای $TCR\ \alpha\beta$ در مرحله دوگانه مثبت $CD4^+\ CD8^+$ روی می‌دهد که اندکی پس از عبور Pre-TCR از مرحله بازرسی صورت می‌پذیرد (به اشکال ۱۸–۸ و ۱۹–۸ نگاه کنید). موج دوم بروز ژن RAG در مرحلهٔ انتهایی pre-T، نوترکیبی ژن $TCR\ \alpha$ را تحریک می‌کند. از آنجایی که قطعهٔ D در لوکوس $TCR\ \alpha$ وجود ندارد، بازآرایی تنها شامل اتصال قطعات V و J می‌باشد (شکل ۲۰B–۸). فراوانی قطعات J_α سبب می‌شود تا تلاش‌های متعددی برای اتصال مؤثر V-J در هر کروموزوم صورت بگیرد و در نتیجه احتمال تولید $TCR\ \alpha\beta$ کارا افزایش یابد. برخلاف لوکوس زنجیرهٔ $TCR\ \beta$ که تولید پروتئین و تشکیل pre-TCR، بازآرایی بعدی را مهار می‌کند، حذف آللی در لوکوس زنجیرهٔ α ناچیز بوده یا اصلاً صورت نمی‌گیرد. بنابراین، ممکن است بازآرایی‌های مؤثر $TCR\ \alpha$ در هر دو کروموزوم انجام گیرد و در نتیجه سلول T دو زنجیرهٔ α را بروز دهد. در واقع، تا حدود ۳۰٪ سلول‌های T بالغ محیطی دو TCR مختلف با زنجیره‌های α متفاوت، اما زنجیرهٔ β یکسان در هر سلول بارز می‌کنند. این احتمال وجود دارد که تنها یکی

از دو TCR مختلف در گزینش مثبت ایجاد شده توسط MHC خودی شرکت کنند، که بعداً توضیح داده می‌شود. تنظیم نسخه‌برداری ژن زنجیرهٔ α مشابه با زنجیرهٔ β است. پروموترهایی که در سمت ′۵ هر ژن $V\alpha$ قرار دارند، دارای فعالیت اندکی هستند و هنگامی که به enhancer زنجیرهٔ α که در سمت ′۳ ژن $C\alpha$ قرار دارد، نزدیک می‌شوند؛ سبب نسخه‌برداری زیاد و مختص سلول T می‌گردد. بازآرایی ناموفق ژن TCR α روی هر دو کروموزوم منجر به عدم گزینش مثبت می‌گردد (بعداً بحث می‌شود). تیموسیت‌های ردهٔ سلولی $\alpha\beta$T که نتوانسته‌اند بازآرایی موفق ژن زنجیره TCR α را انجام دهند از طریق آپوپتوز می‌میرند.

بروز ژنی TCR α در اوایل مرحلهٔ دوگانه مثبت، منجر به تشکیل TCR $\alpha\beta$ کامل می‌شود که به همراه پروتئین‌های CD3 و ζ بر سطح سلول بارز می‌گردد. بروز هماهنگ پروتئینهای CD3 و ζ و به هم پیوستن کمپلکس‌های TCR دست‌نخورده، برای بروز سطحی مورد نیاز است. بازآرایی و بروز ژن TCR α در مرحله دوگانه مثبت به حذف لوکوس TCR δ که بین قطعات V (مشترک در هر دولوکوس α و δ) و قطعات $J\alpha$ قرار دارد، می‌انجامد (شکل ۶-۸ را نگاه کنید). در نتیجه، این سلول T دیگر توانایی سلول T $\gamma\delta$ شدن را ندارد و به دودمان سلول T$\alpha\beta$ متعهد شده است. بروز ژن‌های *RAG* و نوترکیبی بعدی ژن TCR پس از این مرحله بلوغ متوقف می‌شود.

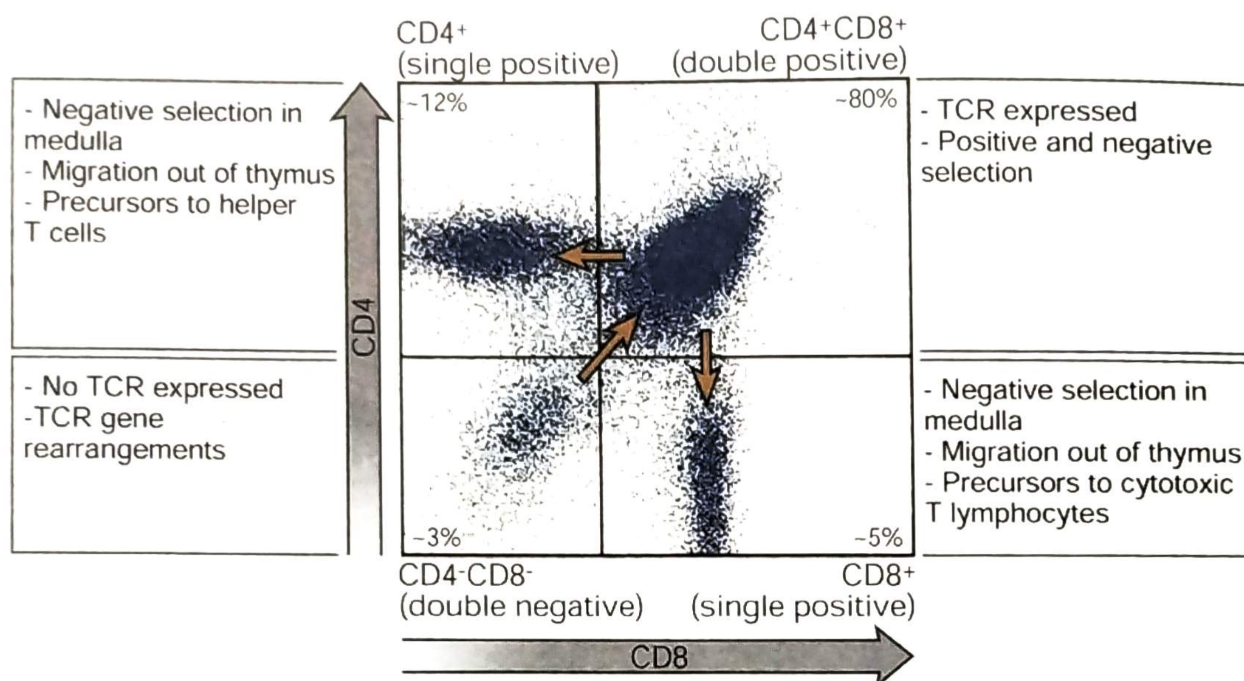
تیموسیت‌های دوگانه مثبتی که با موفقیت روندهای گزینش را طی می‌کنند به سلول‌های T $CD4^+$ یا $CD8^+$ که به نام سلول‌های T یگانه مثبت (single-positive T cells) نامیده می‌شوند، تبدیل می‌گردند. بنابراین، مراحل بلوغ سلول T در تیموس از طریق بروز CD4 و CD8 قابل تشخیص هستند (شکل ۲۱-۸). این بلوغ فنوتایپی همراه با تعهد به برنامه‌های عملکردی مختلف به محض فعال شدن در اندام‌های لنفاوی ثانویه می‌باشد. سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ ویژگی‌های منحصر به فردی را در طول بلوغ کسب می‌کنند: سلول‌های $CD4^+$، قادر به تولید سایتوکاین‌های مختلف در پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی و بروز مولکول‌های مجری (نظیر لیگاند CD40) می‌باشند تا لنفوسیت‌های B، DCها و ماکروفاژها را فعال کنند؛ و سلول‌های $CD8^+$ قادر به تولید مولکول‌هایی هستند که سبب کشتن سایر سلول‌ها می‌شوند. تیموسیت‌های یگانه مثبت بالغ وارد مدولای تیموس می‌شوند و سپس تیموس را ترک کرده و در بافت‌های لنفاوی محیطی مستقر می‌شوند.

روندهای گزینش در بلوغ سلول‌های $\alpha\beta$T محدود به MHC

گزینش سلول‌های T در حال تکامل به شناسایی آنتی‌ژن (کمپلکس‌های پپتید ـ MHC) در تیموس وابسته است و مسئول حفظ سلول‌های سودمند و حذف سلول‌های بالقوه مضر می‌باشد. گنجینهٔ لنفوسیت‌های T نابالغ یا گزینش نشده شامل سلول‌هایی است که ممکن است پذیرنده‌های آنها هر پپتید آنتی‌ژنی (خودی یا بیگانه) عرضه شده توسط هر مولکول MHC (خودی یا بیگانه) را شناسایی کنند. علاوه بر این، از نظر تئوری ممکن است پذیرنده‌هایی بارز شوند که هیچ کمپلکس پپتید ـ مولکول MHC را شناسایی نکنند. در هر فرد، تنها آن دسته از سلول‌های T اجرایی سودمند می‌باشند که برای پپتیدهای بیگانه عرضه شده توسط مولکول‌های MHC همان فرد اختصاصی باشند. هنگامی که تیموسیت‌های دوگانه مثبت برای اولین بار $\alpha\beta$ TCRها را بروز می‌دهند، این پذیرنده‌ها با پپتیدهای خودی (تنها، پپتیدهایی که به طور طبیعی در تیموس وجود دارند) عرضه شده توسط مولکول‌های MHC خودی (تنها، مولکول‌های MHC برای عرضه پپتیدها، در دسترس هستند)، عمدتاً در سلول‌های اپی‌تلیال تیموسی در کورتکس، برخورد می‌کنند. بنابراین از بین بسیاری از TCRهای تولید شده با ویژگی‌های مختلف، آن TCR که MHC خودی را می‌شناسد می‌بایست حفظ شود، و شناسایی پپتید خودی باید در جهت حفظ اختصاصیت برای آنتی‌ژن‌های بیگانه باشد. این فرآیندها را در قسمت‌های بعدی توضیح خواهیم داد.

گزینش مثبت تیموسیت‌ها: تکامل گنجینهٔ سلول‌های T محدود به MHC خودی

گزینش مثبت فرآیندی است که در آن تیموسیت‌هایی که TCR آنها با اویدیتی پایین (ضعیف) به کمپلکس‌های MHC- پپتید خودی متصل می‌شود برای بقاء تحریک می‌شوند و به سلول‌های T $CD4^+$ یا T $CD8^+$ تمایز



شکل ۲۱-۸ بروز CD4 و CD8 روی تیموسیت‌ها و بلوغ سلول‌های T در تیموس. بلوغ تیموسیت‌ها می‌تواند متعاقب تغییراتی در بروز کمک پذیرنده‌های CD4 و CD8 انجام شود. در شکل یک بررسی فلوسایتومتری دورنگی تیموسیت‌ها با استفاده از آنتی‌بادی‌های ضد CD4 و ضد CD8 نشان داده شده است که هر کدام از آنتی‌بادی‌ها به فلوروکروم‌های مختلف متصل شده‌اند. درصد تمام تیموسیت‌های شرکت‌کننده توسط هر جمعیت اصلی در یک کوادران شکل نشان داده شده است. نابالغ‌ترین زیرگروه شامل سلول‌های دوگانه منفی (double negative) $CD4^-CD8^-$ می‌باشد. پیکانها توالی بلوغ را نشان می‌دهند.

می‌یابند (شکل ۱۹-۸ را ببینید). تیموسیت‌های دوگانه مثبت بدون تحریک آنتی‌ژنی تولید می‌شوند و بروز TCR $\alpha\beta$ را آغاز می‌کنند. در کورتکس تیموس، این سلول‌های نابالغ با سلول‌های اپی‌تلیال مواجه می‌شوند که انواع پپتیدهای خودی را در کنار مولکولهای MHC کلاس I و کلاس II عرضه می‌کنند. شناسایی ضعیف این کمپلکس‌های MHC خودی-پپتید خودی باعث پیشبرد بقای سلول‌های T می‌شود. تیموسیت‌هایی که گیرنده آنها مولکول‌های MHC خودی را شناسایی نمی‌کنند به وسیله مسیر معمول آپوپتوز می‌میرند، این پدیده را مرگ ناشی از نادیده گرفتن می‌نامند (شکل ۱۹-۸ را ببینید).

در جریان گذر از سلولهای دوگانه مثبت به یگانه مثبت، تیموسیت‌هایی که TCRهای آنها MHC کلاس I خودی را شناسایی می‌کند، به سلولهای $CD8^+$ $CD4^-$ و سلولهای دارای TCRهایی که MHC کلاس II خودی را شناسایی می‌کند، به سلولهای $CD4^+$ $CD8^-$ تبدیل می‌شوند. بنابراین، این سلول‌ها به رده CD4 یا CD8 متعهد می‌گردند. دو مدل برای بیان فرآیند تعهد دودمانی ارائه شده‌اند که در نتیجه آن گیرنده‌های کمکی به صورت مناسبی با TCR هایی که نوع خاص مولکول‌های MHC را شناسایی می‌کنند متصل می‌شوند. مدل stochastic (اتفاقی) یا probabilistic (احتمالی) پیشنهاد می‌کند که تعهد سلول‌های T نابالغ به سمت هر کدام از رده‌ها به احتمال تصادفی سلول‌های دوگانه مثبت در حال تمایز به تیموسیت $CD8^+$ یا $CD4^+$ وابسته است. در این مدل یک سلول یگانه مثبت تازه تولید شده که دارای TCRای $CD8^+$ T است که قادر به شناسایی MHC کلاس I و پپتید خودی در تیموس با میل اتصالی کم می‌باشد بقا می‌یابد چرا که این سلول می‌تواند پذیرنده کمکی CD8 را به کار گیرد، اما یک سلول $CD8^+$ T تازه تولید شده که TCR آن فقط MHC کلاس IIو پپتید خودی را با میل اتصالی کم شناسایی می‌کند بقا نمی‌یابد به علت اینکه پذیرنده کمکی آن در تحریک

TCR این سلول T کمکی نمی‌کند. به طور مشابه، فرض می‌شود که فقط سلول‌های $CD4^+$ T یگانه مثبتی که TCRهای آنها قادر به شناسایی MHC کلاس II و پپتید خودی (و نه MHC کلاس I و پپتید خودی) با میل اتصالی کم می‌باشند جهت گزینش مثبت در این مدل تصادفی زنده می‌مانند.

یک نگرش جایگزین و مقبول‌تر این است که فرآیند تعهد دودمانی مرتبط با انتخاب مثبت به وسیله سیگنال‌های اختصاصی ایجاد می‌شود که سلول T دوگانه مثبت را برای اینکه $CD4^+$ یا $CD8^+$ بشود، آموزش می‌دهد. مدل‌های آموزشی پیشنهاد می‌کند که TCR های محدود به MHC کلاس I و II سیگنال‌های مختلفی ایجاد می‌کنند که به صورت فعال بروز کمک‌گیرنده مناسب را القاء کرده و بروز کمک‌گیرنده دیگر را کم می‌کند. مشخص شده است که سلول‌های دوگانه مثبت در مرحله‌ای مقادیر زیاد CD4 و مقادیر کم CD8 را بیان می‌کنند. اگر TCR روی این سلول محدود به MHC کلاس I باشد زمانی که MHC کلاس I و پپتید خودی مناسب را شناسایی کند یک سیگنال ضعیف دریافت می‌کند به علت اینکه مقادیر کمک گیرنده CD8 کم بوده و به علاوه CD8 در مقایسه با CD4 ارتباط کمتری با تیروزین کیناز LCK دارد. این سیگنال ضعیف فاکتورهای نسخه‌برداری مانند RUNX3 را فعال می‌کند که فنوتیپ سلول T $CD8^+$ را از طریق تنظیم بروز ژن CD8 و با خاموش کردن ژن CD4 حفظ می‌کند. در مقابل، اگر TCR روی سلول محدود به MHC کلاس II باشد، زمانی که با MHC-II برخورد می‌کند سیگنال قوی‌تری دریافت می‌کند زیرا مقدار CD4 زیاد بوده و CD4 ارتباط مناسبی با LCK دارد. این سیگنال‌های قوی فاکتور نسخه‌برداری GATA3 را، که سلول‌ها را به سمت CD4 متعهد می‌کند فعال کرده و باعث افزایش بروز یک سرکوبگر به نام Thpok می‌شود که از بروز ژن‌های به وجود آورندهٔ سلول‌های T $CD8^+$ جلوگیری می‌کند.

پپتیدهای متصل به مولکول‌های MHC بر سطح سلول‌های اپی‌تلیال تیموسی، نقش اساسی در گزینش مثبت ایفا می‌کنند. در فصل ۶ شرح دادیم که چطور مولکول‌های MHC که بر سطح سلول بارز می‌شوند همیشه حاوی پپتیدهای متصل هستند. این پپتیدهای همراه MHC بر سطح سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) تیموسی، احتمالاً در گزینش مثبت دو نقش اصلی دارند: اول این که آنها بروز مولکول‌های MHC پایدار سطح سلول را افزایش می‌دهند و دوم این که ممکن است بر ویژگی‌های سلول‌های T گزینش شده، تأثیر بگذارند. از نتایج مطالعات تجربی مختلف مشخص شده است که برخی پپتیدها بهتر از سایرین از انتخاب مثبت حمایت می‌کنند و پپتیدهای مختلف از نظر گنجینه سلول T که گزینش می‌کنند با هم متفاوتند. این نتایج نشان‌دهندهٔ آن است که شناسایی اختصاصی آنتی‌ژن و نه فقط شناسایی MHC در گزینش مثبت دارای نقش می‌باشد. در فصل ۶ زیرواحد پروتئازومی منحصر به فردی به نام $\beta5t$ شرح داده شده است که فقط در سلول‌های اپی‌تلیال قشری تیموس در پروتئازوم‌هایی به نام تیموپروتئازوم بارز می‌شود. این پروتئازوم‌ها که از نظر عملکردی تغییر یافته هستند، پپتیدهای خودی منحصر به فردی را تولید می‌کنند که به گزینش مثبت به واسطه MHC کلاس I بارز شده بر روی سلول‌های اپی‌تلیال قشری تیموس کمک می‌کنند. به طور مشابه، کاتپسین V، معادل انسانی کاتپسین L موشی، به طور اختصاصی بر روی سلول‌های اپی‌تلیال کورتکس بیان می‌شود و پپتیدهای منحصر به فرد متصل شونده به MHC کلاس II را تولید می‌کنند که این پپتیدها نیز در گزینش مثبت در کورتکس تیموس استفاده می‌شوند. شواهدی از موش‌های حذف ژن شده و پلی‌مورفیسم‌های انسانی در ژن کد کننده $\beta5t$ وجود دارد که نشان می‌دهد تولیدْ پپتیدهای منحصر به فرد در کورتکس تیموس احتمال خودواکنش‌گری را در گنجینه سلول‌های Tای که گزینش مثبت شده‌اند کاهش می‌دهد.

این مدل گزینش مثبت که براساس شناسایی ضعیف آنتی‌ژنهای خودی استوار است، یک سؤال اساسی را مطرح می‌کند: چگونه گزینش مثبتی که توسط شناسایی ضعیف آنتی‌ژنهای خودی ایجاد می‌شود، یک گنجینه از سلول‌های T بالغ اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های بیگانه ایجاد می‌کند؟ پاسخ احتمالی این است که گزینش مثبت به بسیاری از کلون‌های سلول T مختلف اجازه بقا می‌دهد و بسیاری از این سلول‌های T که پپتیدهای خودی را با میل پیوندی کم شناسایی می‌کنند، بعد از بلوغ پپتیدهای بیگانه را با میل اتصالی بالا و کافی شناسایی کرده و فعال می‌شوند و پاسخ‌های ایمنی مفید را تولید می‌کنند.

گزینش منفی تیموسیت‌ها: تحمل مرکزی

تیموسیت‌هایی که پذیرنده آنها کمپلکس‌های MHC- پپتید در تیموس را با اویدیتی بالا شناسایی می‌کنند دچار آپوپتوز شده (گزینش منفی نامیده می‌شود) یا به سلول‌های T تنظیمی تمایز می‌یابند (شکل ۱۹-۸ را ببینید). در میان سلول‌های T دوگانه مثبت که در تیموس تولید شده‌اند برخی ممکن است TCR هایی بیان کنند که آنتی‌ژن‌های خودی را با افینیتی بالا شناسایی کنند. پپتیدهایی که در تیموس وجود دارند، پپتیدهای خودی هستند و از آنتی‌ژن‌های پروتئینی که به طور گسترده‌ای در بدن وجود دارند و برخی پروتئین‌ها که تصور می‌شود که به بافت‌های خاصی محدود هستند، مشتق شده‌اند (به یاد بیاورید که میکروب‌هایی که از راه‌های معمول مانند اپی‌تلیال وارد بدن می‌شوند به دام افتاده و به گره‌های لنفی منتقل می‌شوند و تمایلی به ورود به تیموس ندارند). در سلول‌های T نابالغ، نتیجه اصلی شناسایی آنتی‌ژن با اویدیتی بالا، آپوپتوز را تحریک کرده و به مرگ یا حذف سلولها می‌انجامد. بنابراین، تیموسیت‌های نابالغی که پذیرنده‌های با میل پیوندی بالا برای آنتی‌ژن‌های خودی را بارز می‌کنند، می‌میرند و منجر به گزینش منفی گنجینه سلول T می‌گردند. این فرایند، سلول‌های T خود واکنشگر خطرناک را حذف می‌کند و یکی از مکانیسم‌های تحمل خودی است که موجب می‌شود که سیستم ایمنی به بسیاری از آنتی‌ژن‌های خودی پاسخ ندهد، پدیده‌ای که تحمل به خود نامیده می‌شود. تحملی که در لنفوسیت‌های نابالغ با شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی در اندام‌های لنفاوی زایا (یا مرکزی) القاء می‌شود، تحمل مرکزی (central tolerance) نامیده می‌شود تا از تحمل محیطی (peripheral tolerance) که در لنفوسیت‌های بالغ و توسط آنتی‌ژن‌های خودی در بافت‌های محیطی القاء می‌شود، قابل تشخیص باشد. مکانیسم‌ها و اهمیت فیزیولوژیک تحمل ایمونولوژیک با جزئیات بیشتر در فصل ۱۵ بحث خواهد شد.

حذف سلول‌های T خودواکنش‌گر نابالغ ممکن است هم در مرحله دوگانه مثبت در کورتکس و هم در سلول‌های T یگانه مثبت تازه به وجود آمده در مدولا رخ دهد. سلول‌های APC تیموسی که واسطه گزینش منفی هستند، در مرحله دوگانه مثبت سلول‌های اپی‌تلیال کورتکس تیموس می‌باشند (که گزینش مثبت را نیز میانجی‌گری می‌کنند). گزینش منفی تیموسیت‌های یگانه مثبت ممکن است توسط سلول‌های دندریتیک مشتق از مغز استخوان و ماکروفاژها که هر دو به وفور در مدولا یافت می‌شوند و همچنین سلول‌های اپی‌تلیال مدولای تیموسی انجام گیرد. سلول‌های T یگانه مثبت توسط کموکاین‌ها به مدولای تیموس کشیده می‌شوند. در مدولا، سلول‌های اپی‌تلیال مدولای تیموس یک پروتئین هسته‌ای به نام AIRE (**تنظیم کننده خودایمنی autoimmune regulator**) را بارز می‌کنند که بروز سطح اندکی از آنتی‌ژن‌های بسیاری که به طور طبیعی فقط در اندام‌های محیطی اختصاصی بارز می‌شوند (به اصطلاح آنتی‌ژن‌های محدود به ساخت) را القا می‌کند. بروز وابسته به AIRE آنها در تیموس این آنتی‌ژن‌های اختصاصی بافت را برای عرضه به سلول‌های T نابالغ در دسترس قرار می‌دهد، و حذف (گزینش منفی) این سلول‌ها را تسهیل می‌کند. یک موتاسیون در ژن کدکننده AIRE منجر به یک سندرم پلی‌اندوکرین خودایمن می‌شود که اهمیت AIRE در ایجاد تحمل مرکزی به آنتی‌ژن‌های اختصاصی بافت را پررنگ می‌سازد (فصل ۱۵ را ببینید).

مکانیسم گزینش منفی در تیموس، القاء مرگ به وسیلهٔ آپوپتوزیس است. برخلاف پدیده مرگ پیش‌بینی شده (یا بر اثر اهمال [neglect]) که در غیاب گزینش مثبت ایجاد می‌شود، در گزینش منفی، هنگامی که TCR تیموسیت‌های نابالغ با میل پیوندی بالا به آنتی‌ژن متصل می‌شود، به طور فعال سیگنال‌های تحریک‌کننده مرگ را تولید می‌کند. ممکن است یک پروتئین پروآپوپتوتیک به نام BIM از طریق سیگنال TCR القا شود که، احتمالاً نقش مهمی در آپوپتوز تیموسیت در حین گزینش منفی بازی می‌کند (فصل ۱۵). همچنین مشخص است در حالی که آنتی‌ژن‌های با اویدیتی بالا که توسط سلول‌های T نابالغ شناسایی می‌شوند آپوپتوز را القاء می‌کنند شناسایی مشابه آنها توسط لنفوسیت‌های بالغ همراه با سیگنال‌های دیگر، پاسخ‌های سلول T تکثیری را ایجاد می‌کند (فصل ۹ را ببینید). اساس بیوشیمیایی این تفاوت اساسی در پاسخ‌های سلول‌های نابالغ و بالغ مشخص نشده است.

شناسایی آنتی‌ژنهای خودی در تیموس همچنین باعث تولید جمعیتی از سلول‌های T تنظیمی $CD4^+$

می‌شود که جلوی واکنش‌های خودایمن را می‌گیرند (به فصل ۱۵ نگاه کنید). هنوز معلوم نیست که چه فاکتورهایی انتخاب بین دو سرنوشت سلول‌های T نابالغی که آنتی‌ژن‌های خودی را با اویدیتی بالا شناسایی می‌کنند تعیین می‌کنند، این دو سرنوشت حذف سلول‌های T نابالغ و یا تکامل سلول‌های T تنظیمی است. یک احتمال این است که سیگنال‌های ضعیف، گزینش مثبت تیموسیت‌ها، سیگنال‌های قوی گزینش منفی، و سیگنال‌های حد واسط تمایز به Treg را القا می‌کنند. اما اینکه چطور سطح سیگنال‌ها کنترل می‌گردد و چگونه سرنوشت سلول‌های T در حال تکامل را تحت تأثیر قرار می‌دهد مشخص نیست. در حالی که CD28 برای تکامل سلول‌های $T\ CD4^+$ و $T\ CD8^+$ نیاز نیست، این پذیرنده کمک تحریکی برای تولید برخی از Tregها در تیموس مورد نیاز می‌باشد.

لنفوسیت‌های $T\gamma\delta$

تیموسیت‌های بازکننده TCR $\gamma\delta$ و $\alpha\beta$ رده‌های جداگانه با یک پیش‌ساز مشترک هستند. در تیموسیت‌های جنینی، اولین بازآرائی‌های ژنی TCR در لوکوس‌های γ و δ اتفاق می‌افتند. نوترکیبی لوکوس‌های γ و TCR δ با الگویی مشابه با بازآرایی ژنی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی دیگر صورت می‌گیرد، با این وجود به نظر می‌رسد که ترتیب بازآرایی‌ها، محدودیت کمتری نسبت به سایر لوکوس‌ها دارد. در سلول‌های T دوگانه منفی در حال تکامل بازآرایی لوکوس‌های δ یا γ و TCR β از ابتدا ممکن است. اگر یک سلول قبل از اینکه بازآرایی β TCR را شروع کند بازآرایی موفق لوکوس δ و TCRγ را داشته باشد وارد دودمان سلول $T\gamma\delta$ می‌شود. این حالت در ۱۰٪ سلول‌های T دوگانه منفی در حال تکامل رخ می‌دهد. در ۹۰٪ موارد بازآرایی مؤثر ژن TCR β ابتدا رخ می‌دهد. در این حالت، سیگنال‌دهی pre-TCR این سلول‌ها را برای بلوغ به سمت دودمان سلول $T\alpha\beta$ پیش می‌برد و حذف نهایی TCRδ در حین بازآرایی TCRα (به دلیل اینکه TCRδ در داخل لوکوس TCRα قرار دارد)، منجر به تعهد برگشت‌ناپذیر به ردهٔ $\alpha\beta$ می‌شود.

از لحاظ تئوری، تنوع گنجینهٔ سلول $T\ \gamma\delta$ حتی بیشتر از تنوع گنجینهٔ سلول $T\ \alpha\beta$ است، که بخشی از آن به این دلیل است که توالی‌های سیگنال نوترکیبی هپتامر ـ نونامر مجاور قطعات D سبب اتصال D با D می‌شوند. به هر حال برخلاف انتظار، میزان واقعی تنوع TCRهای $\gamma\delta$ بازرشده بسیار محدود می‌باشد زیرا تنها تعداد کمی از قطعات V، D و J برای استفاده سلول‌های $T\ \gamma\delta$ بالغ در دسترس هستند، که دلایل این امر شناخته نشده است. این تنوع محدود، مشابه تنوع محدود زیرگروه B-1 لنفوسیت‌های B است و این تصور را در ذهن ایجاد می‌کند که سلول‌های $\gamma\delta T$ به عنوان خط دفاعی اولیه علیه تعداد محدودی از میکروب‌های شایع در سدهای اپی‌تلیال عمل می‌کنند. عملکرد سلول‌های $\gamma\delta T$ در فصل ۱۰ شرح داده می‌شود.

جمعیت‌های دیگری به نام سلول‌های NKT و سلول‌های MAIT نیز در تیموس تکامل می‌یابند. این سلول‌ها نیز در فصل ۱۰ شرح داده خواهند شد.

خلاصه

- لنفوسیت‌های B و T از یک پیش‌ساز مشترک مشتق شده از مغز استخوان منشأ می‌گیرند که به تولید رده لنفوسیتی متعهد شده است. بلوغ اولیه از طریق تکثیر سلولی القاء شده توسط سایتوکاین‌ها، عمدتاً IL-7 مشخص می‌گردد.
- فاکتورهای نسخه‌برداری بیان ژن‌های مختص دودمان را القاء نموده و باعث بازشدن لوکوس‌های ژن گیرنده آنتی‌ژنی می‌شوند.
- بروز اولیه پیش‌پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و پذیرنده‌های آنتی‌ژنی بعدی برای بقاء، گسترش و بلوغ لنفوسیت‌های در حال تکامل و روندهای گزینشی که به ایجاد گنجینهٔ متنوع از ویژگی‌های آنتی‌ژنی سودمند می‌انجامد، ضروری است.
- پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های B و T توسط تعداد محدودی قطعات ژنی کد می‌شوند که در لوکوس‌های پذیرنده آنتی‌ژنی در ژرم‌لاین از هم فاصله دارند، اما در سلول‌های B و T به صورت سوماتیک بازآرایی شده‌اند. تشکیل شده‌اند.
- لوکوس‌های جداگانهٔ کدکنندهٔ زنجیره سنگین ایمونوگلبولین (Ig)، زنجیره سبک Igκ، زنجیره سبک Igλ، زنجیرهٔ TCRβ، زنجیره‌های α و TCR δ و زنجیره

TCRγ وجود دارند. این لوکوس‌ها شامل قطعات V، J و فقط در لوکوس زنجیره سنگین Ig و لوکوس‌های β و δ TCR حاوی قطعه ژنی D می‌باشند. در نوترکیبی سوماتیک هر دو لوکوس Ig و TCR، اتصال قطعات D و J (در لوکوس‌های حاوی قطعات D) و به دنبال آن اتصال قطعهٔ V به قطعات DJ نوترکیب شده در این لوکوس‌ها یا اتصال مستقیم V به J در سایر لوکوس‌ها، صورت می‌پذیرد.

- این روند نوترکیبی سوماتیک ژنی، با واسطهٔ یک کمپلکس آنزیمی ریکامبیناز که از اجزاء RAG1 و RAG2 مختص لنفوسیت تشکیل شده است، انجام می‌گیرد.
- تنوع گنجینه‌های آنتی‌بادی و TCR، به کمک ترکیب قطعات متعدد ژنی V، D و J ژرم‌لاین و تنوع اتصالی تولیدشده از طریق اضافه‌شدن یا برداشت اتفاقی نوکلئوتیدها به جایگاه‌های نوترکیبی، حاصل می‌شود. این مکانیسم‌ها، بیشترین تنوع را در نواحی اتصال که تشکیل‌دهندهٔ سومین ناحیهٔ بسیار متغیر در هر دو پلی‌پپتید آنتی‌بادی و TCR هستند، ایجاد می‌کنند.
- بلوغ سلول B در مراحلی که با الگوهای مختلف نوترکیبی ژن‌های Ig و بروز آن‌ها مشخص می‌شوند، اتفاق می‌افتد. ژن‌های Ig در ابتدایی‌ترین پیش‌سازهای سلول B که سلول‌های pro-B نامیده می‌شوند، در فرم ژرم‌لاین وجود دارند و بازآرایی D به J در لوکوس‌های زنجیرهٔ سنگین Ig رخ می‌دهد.
- در تغییر از pro-B به سلول pre-B، نوترکیبی V-D-J در لوکوس زنجیرهٔ IgH کامل می‌شود، و اگزون‌های ناحیهٔ μC از RNA زنجیره سنگین با اگزون VDJ برش و وصل مجدد پیدا می‌کنند تا mRNA بالغ تولید شود که به صورت پروتئین زنجیره سنگین μ ترجمه می‌گردد. از طرق جفت‌شدن زنجیره μ با جانشین زنجیره سبک غیرمتغیر و همراه‌شدن آنها با مولکول‌های Igα و Igβ انتقال‌دهنده سیگنال، پذیرنده سلول pre-B تشکیل می‌شود. این پذیرنده واسطه انتقال سیگنال‌هایی است که بازآرایی آلل دیگر زنجیره سنگین را مهار می‌کند (حذف آللی).
- در مرحله سلول B نابالغ، نوترکیبی‌های V-J در لوکوس‌های κ یا λ اتفاق می‌افتند و پروتئین‌های زنجیره سبک بارز می‌شوند. زنجیره‌های سبک و سنگین به هم متصل می‌شوند تا مولکول IgM کامل را ایجاد کرده و بر سطح سلول بارز نمایند. سلول‌های B نابالغ مغز استخوان را ترک کرده و در بافتهای لنفاوی محیطی جایگزین می‌شوند تا بلوغ خود را کامل کنند. در مرحلهٔ سلول B بالغ، سنتز هر دو زنجیره سنگین μ و δ در هر سلول B با واسطه برش و وصل متناوب نسخه‌های RNA اولیه زنجیره سنگین اتفاق می‌افتد و در نتیجه IgM و IgD غشایی بارز می‌شوند.
- در طی بلوغ لنفوسیت B، سلول‌های B نابالغ بارزکننده پذیرنده‌های آنتی‌ژنی با میل بالا ویژه آنتی‌ژن‌های خودی موجود در مغز استخوان، ژن‌های پذیرنده خود را ویرایش می‌کنند و یا حذف می‌شوند.
- بلوغ سلول T در تیموس در مراحلی انجام می‌گیرد که از طریق بروز پذیرنده آنتی‌ژنی، مولکول‌های کمک‌پذیرنده CD4 و CD8 قابل تشخیص هستند. ابتدایی‌ترین رده T مهاجر به تیموس قادر به بروز TCRها یا مولکول‌های CD4 یا CD8 نمی‌باشند. تیموسیت‌های در حال تکامل ابتدا در قسمت خارجی کورتکس جای می‌گیرند و متحمل فرایندهای تکثیر و بازآرایی‌های ژن‌های TCR، بروز مولکول‌های CD3، TCR، CD4 و CD8 می‌گردند.
- در مرحله pre-T، تیموسیت‌ها دوگانه منفی باقی می‌مانند اما نوترکیبی V-D-J در لوکوس زنجیره TCR β کامل می‌گردد، و پلی‌پپتید زنجیره β تولید می‌شود. زنجیرهٔ TCRβ همراه با پروتئین نامتغیر pre-Tα، pre-TCR را تشکیل می‌دهد، که سیگنال‌هایی را انتقال می‌دهد که بازآرایی آلل دیگر زنجیرهٔ β را مهار کرده (حذف آللی) و بروز CD4 و CD8 را سبب می‌شوند. در مرحله $CD4^+CD8^+$ (دوگانه مثبت)، نوترکیبی‌های V-J در لوکوس α اتفاق می‌افتند و پلی‌پپتید زنجیره α را تولید کرده و میزان کمی از TCRها بر سطح سلول بارز می‌شوند.
- گزینش مثبت تیموسیت‌های $CD4^+$ $CD8^+$ TCR$\alpha\beta$ نیاز به شناسایی با اویدیتی پایین کمپلکس‌های پپتید - MHC دارد. هنگامی تیموسیت‌های TCR$\alpha\beta$ بالغ

می‌شوند، به سمت مدولا حرکت کرده و یا $CD4^+ CD8^-$ و یا $CD8^+ CD4^-$ می‌شوند. تعهد همراه با گزینش مثبت اتفاق می‌افتد و نتیجهٔ آن سازگاری TCRهای شناسایی کنندهٔ MHC کلاس I با بروز CD8 و عدم حضور CD4 می‌باشد. TCRهایی که مولکول‌های MHCکلاس II را شناسایی می‌کنند با بروز CD4 و فقدان بروز CD8 سازگار هستند.

- گزینش منفی تیموسیت‌های دوگانه مثبت $TCR\alpha\beta$ $CD4^+ CD8^+$ هنگامی اتفاق می‌افتد که این سلول‌ها با اویدیتی بالا آنتی‌ژن‌های با غلظت بالا را در تیموس شناسایی کنند. این روند مسئول تحمل به بسیاری از آنتی‌ژن‌های خودی است.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Early B Cell Development and V(D)J Recombination

Carmona LM, Schatz DG. New insights into the evolutionary origins of the recombination-activating gene proteins and V(D)J recombination. *FEBS J.* 2017;284:1590–1605.

Clark MR, Mandal M, Ochiai K, Singh H. Orchestrating B cell lymphopoiesis through interplay of IL-7 receptor and pre-B cell receptor signalling. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:69–80.

*Dreyer WJ, Bennett JC. The molecular basis of antibody formation: a paradox. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1965;54:864–869. *(The hypothesis by Dreyer and Bennett that antibody genes are made up of germline gene segments that need to recombined in B cells paved the way for the eventual studies almost a decade later that established V(D)J recombination as the mechanism by which antibody diversity is generated.)*

Kreslavsky T, Wong JB, Fischer M, et al. Control of B-1a cell development by instructive BCR signaling. *Curr Opin Immunol.* 2018;51:24–31.

Lin SG, Ba Z, Alt FW, Zhang Y. Rag chromatin scanning during V(D)J recombination and chromatin loop extrusion are related processes. *Adv Immunol.* 2018;139:93–135.

*Schatz DG, Oettinger MA, Baltimore D. The V(D)J recombination activating gene, *RAG-1*. *Cell.* 1989;59:1035–1048. *(This study described the molecular cloning and identification of the enzyme that mediates V(D)J recombination.)*

*Tonegawa S, Steinberg C, Dube S, Bernardini A. Evidence for somatic generation of antibody diversity. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1974;71:4027–4031. *(This study established that immunoglobulin gene segments exist and are physically separate in nonlymphoid cells but are recombined in B lymphocytes, thus establishing that antibody diversity is generated by gene recombination. This work led to a Nobel prize for Susumu Tonegawa. See https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1987/tonegawa/lecture.)*

T Cell Development

Boehm T, Swann JB. Thymus involution and regeneration: two sides of the same coin? *Nat Rev Immunol.* 2013;13:831–838.

Carpenter AC, Bosselut R. Decision checkpoints in the thymus. *Nat Immunol.* 2010;11:666–673.

De Obaldia ME, Bhandoola A. Transcriptional regulation of innate and adaptive lymphocyte lineages. *Annu Rev Immunol.* 2015;33:607–642.

Gascoigne NR, Rybakin V, Acuto O, Brzostek J. TCR signal strength and T cell development. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2016;32:327–348.

Hogquist KA, Jameson SC. The self-obsession of T cells: how TCR signaling thresholds affect fate 'decisions' and effector function. *Nat Immunol.* 2014;15:815–823.

Inglesfield S, Cosway EJ, Jenkinson WE, Anderson G. Rethinking thymic tolerance: lessons from mice. *Trends Immunol.* 2019;40:279–291.

*Kappler JW, Roehm N, Marrack P. T cell tolerance by clonal elimination in the thymus. *Cell.* 1987;49:273–280; and Kisielow P, Bluthmann H, Staerz UD, et al. Tolerance in T-cell-receptor transgenic mice involves deletion of nonmature $CD4^+8^+$ thymocytes. *Nature.* 1988;333:742–746. *(The first studies demonstrating that a mechanism of T cell tolerance is through deletion of developing self-antigen specific T cells in the thymus.)*

Klein L, Robey EA, Hsieh CS. Central $CD4^+$ T cell tolerance: deletion versus regulatory T cell differentiation. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:7–18.

Rodewald HR. Thymus organogenesis. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:355–388.

Rothenberg EV. Programming for T-lymphocyte fates: modularity and mechanisms. *Genes Dev.* 2019;33:1117–1135.

Takahama Y, Ohigashi I, Baik S, Anderson G. Generation of diversity in thymic epithelial cells. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:295–305.

Taniuchi I. CD4 helper and CD8 cytotoxic T cell differentiation. *Annu Rev Immunol.* 2018;36:579–601.

MicroRNAs and Lymphocyte Development

Mehta A, Baltimore D. MicroRNAs as regulatory elements in immune system logic. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:279–294.

Simpson LJ, Ansel KM. MicroRNA regulation of lymphocyte tolerance and autoimmunity. *J Clin Invest.* 2015;125:2242–2249.

Xiao C, Rajewsky K. MicroRNA control in the immune system: basic principles. *Cell.* 2009;136:26–36.

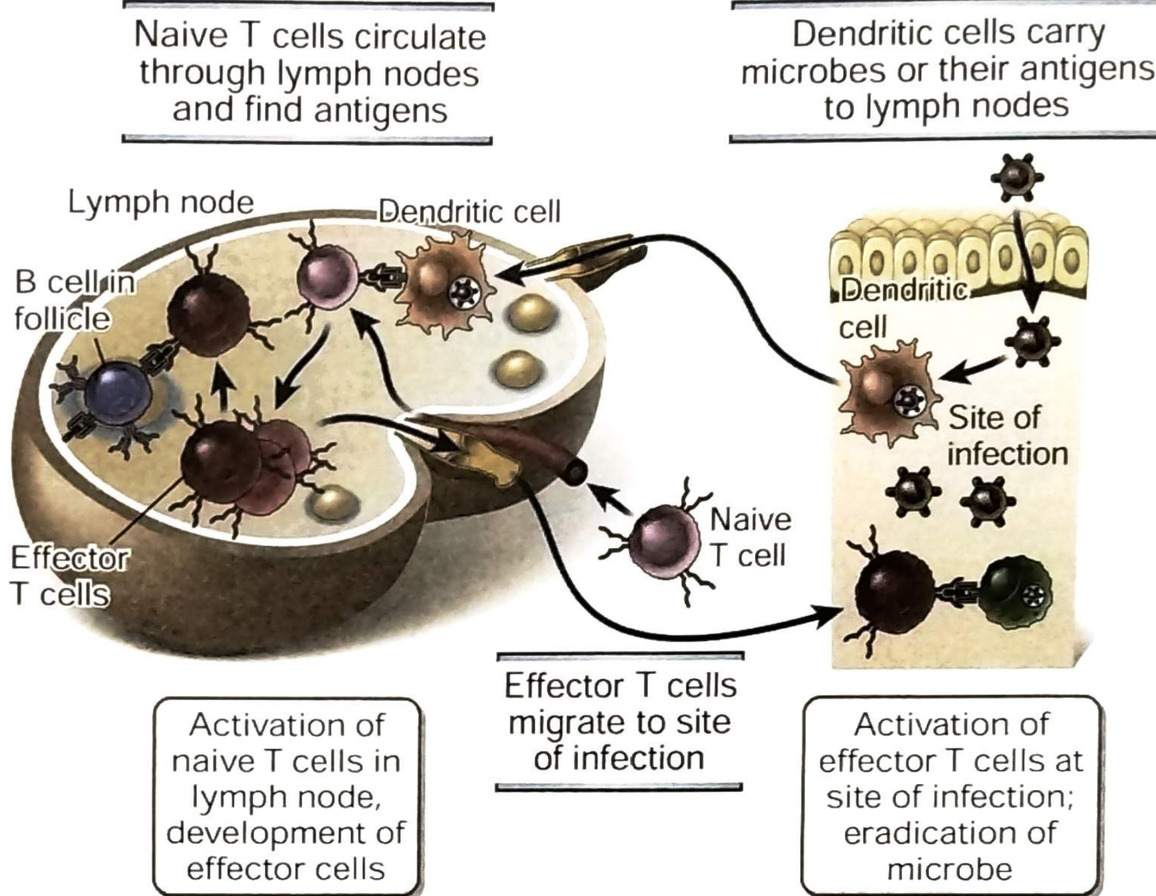
فصل ۹





فعال‌شدن لنفوسیت‌های T

مراحل مختلف در فرایند فعال شدن سلول T، از یک جمعیت کوچک لنفوسیت‌های بکر اختصاصی برای هر نوع آنتی‌ژن، تعداد زیادی سلول‌های مجری با ویژگی مشابه را تولید می‌کنند که در جهت حذف آن آنتی‌ژن و تولید سلول‌های خاطره‌ای با عمر طولانی عمل می‌کنند تا بتوانند به سرعت علیه آنتی‌ژن در صورتی که بدن مجدداً با آن مواجه شده باشد، پاسخ دهند. یک مشخصه اصلی پاسخ سلول T همچون همه پاسخ‌های ایمنی آداپتیو، اختصاصی‌بودن زیاد برای آنتی‌ژنی می‌باشد که پاسخ را تحریک می‌نماید. فعال‌شدن اولیه سلول‌های T بکر و همچنین فازهای اجرائی پاسخ‌های ایمنی آداپتیو با واسطه سلول T، از طریق شناسایی آنتی‌ژن توسط پذیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های T القاء می‌شود. در فصل ۶ ویژگی سلول‌های T برای قطعات پپتیدی مشتق از آنتی‌ژن‌های پروتئینی که به MHC خودی متصل و بارز می‌شوند، توصیف شد. در فصل ۷ پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و سایر مولکول‌های سلول‌های T که در فعال‌شدن این سلول‌ها توسط آنتی‌ژن‌ها و سیگنال‌های بیوشیمیایی آغاز شده توسط این پذیرنده‌ها دخیل می‌باشند، شرح داده شد. در این فصل ما پاسخ‌های عملکردی سلول T را توضیح خواهیم داد. در ابتدا با مرور مختصری از فعال‌شدن سلول T شروع خواهیم کرد و سپس در رابطه با نقش کمک محرک‌ها و سایر سیگنال‌های تولید شده توسط APC های دخیل در فعال‌شدن سلول T بحث خواهد شد و توالی وقایع تکثیر و تمایز زمانی که سلول‌های $T\,CD4^+$ و $T\,CD8^+$ آنتی‌ژن‌های بیگانه را شناسایی می‌کنند، شرح داده می‌شود. تولید و اعمال اجرایی سلول‌های $T\,CD4^+$ و $T\,CD8^+$ با جزئیات بیشتر در فصل ۱۰ و فصل ۱۱ توصیف می‌شوند. بنابراین هر سه فصل ۹، ۱۰ و ۱۱ بیولوژی فعال شدن و عملکرد لنفوسیت‌های T در پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول را پوشش می‌دهند.

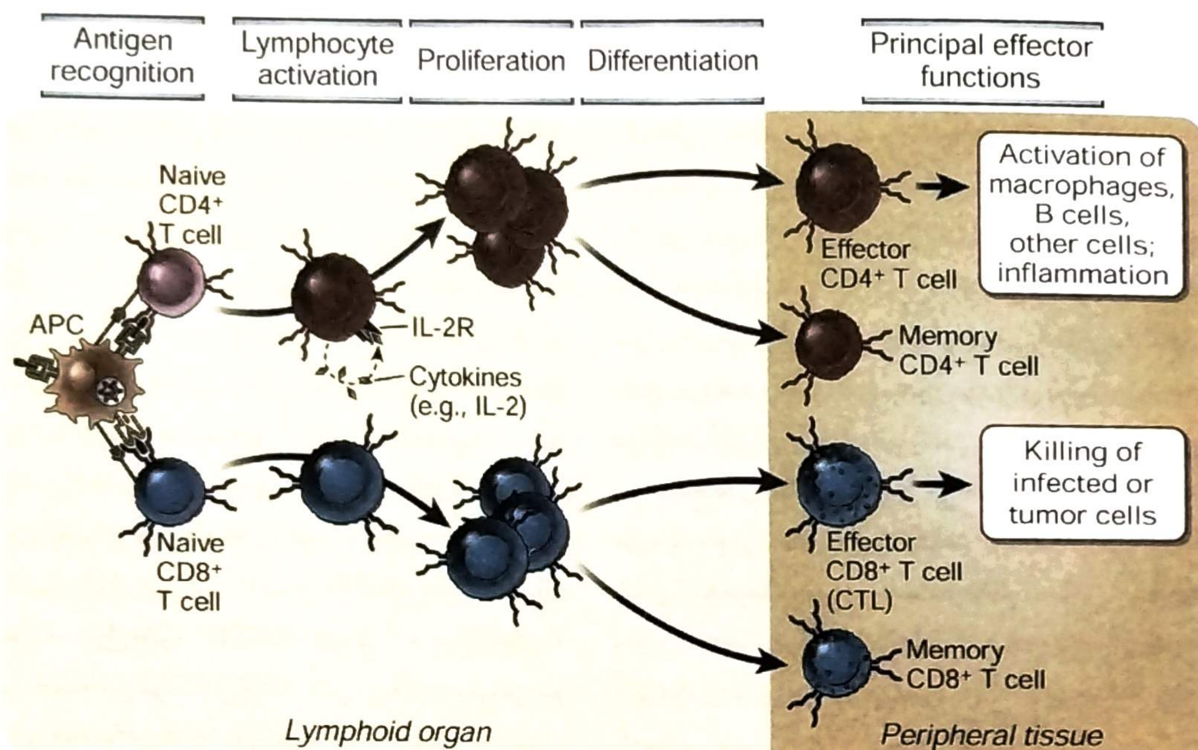


شکل ۱ـ۹. فعال‌شدن سلولهای T بکر و مجری توسط آنتی‌ژن. آنتی‌ژنهایی که توسط سلولهای دندریتیک به گره‌های لنفی حمل می‌شوند، به وسیلهٔ لنفوسیتهای T بکر که از بین این گرههای لنفی بازگردش پیدا می‌کنند، شناسایی می‌شوند. سلولهای T فعال می‌شوند تا به سلولهای مجری تمایز پیدا کنند که ممکن است برای کمک کردن به لنفوسیت‌های B در اندام‌های لنفاوی باقی بمانند یا به محل‌های عفونت مهاجرت کنند، جایی که سلولهای مجری دوباره به وسیلهٔ آنتی‌ژنها فعال می‌شوند و اعمال مختلفی نظیر فعال‌کردن ماکروفاژها را انجام می‌دهند.

مروری بر فعال‌شدن لنفوسیت‌های T

در پاسخ‌های ایمنی، لنفوسیت‌های T باید آنتی‌ژن یکسانی را در دو مرحله شناسایی کنند: ابتدا برای آغاز پاسخ، و سپس جهت انجام عملکردهای اجرایی. آنتی‌ژن سلول‌های بکر را در جهت تکثیر و تمایز به سلول‌های مجری و خاطره فعال می‌کند. در ادامه، سلول‌های T مجری جهت انجام عملکردهایی که منجر به از بین بردن منبع آنتی‌ژنی (سلول‌های آلوده و یا تومورها) می‌شوند، توسط همان آنتی‌ژن فعال می‌شوند. همان‌طور که در ادامه بحث خواهد شد، شرایط لازم جهت انجام این دو رویداد فعال‌شدن، از نظر سلول‌های APC درگیر رو سایر سیگنال‌های مورد نیاز، متفاوت هستند.

فعال‌شدن اولیه لنفوسیت‌های T بکر عمدتاً در اندام‌های لنفاوی ثانویه (محیطی) رخ می‌دهد. در این اندام‌ها، این سلول‌ها به طور طبیعی گردش می‌کنند و جایگاهی است که در آنجا آنتی‌ژن‌های بیگانه متمرکز شده و توسط سلول‌های دندریتیک (DCها) بالغ عرضه می‌شوند (شکل ۱-۹). کلون‌های لنفوسیت‌های T هر یک با ویژگی‌های متفاوت در تیموس قبل از مواجهه با آنتی‌ژن تولید می‌شوند. لنفوسیت‌های T بکر که قبلاً به آنتی‌ژن‌ها پاسخ نداده‌اند، در کل بدن، در حالت استراحت گردش می‌نمایند و توانایی‌های عملکردی قوی را فقط پس از فعال‌شدن کسب می‌کنند. فعال‌شدن لنفوسیت‌های T بکر در نواحی تخصص یافته از گره‌های لنفاوی، طحال و بافت‌های لنفاوی مخاطی اتفاق می‌افتد، جایی که لنفوسیت‌های بکر با DCهایی که آنتی‌ژن‌ها را از بافت‌ها و خون برداشته‌اند، تعامل خواهند کرد (فصل‌های ۲ و ۶ را ببینید).



شکل ۲ـ۹. ترتیب وقایع در پاسخ‌های سلول T. شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول‌های T سبب القاء ترشح سایتوکاین (مانند اینترلوکین ۲ [IL-2])، به خصوص در سلول‌های $CD4^+$ T، گسترش کلونی در نتیجهٔ تکثیر و تمایز سلول‌های T به سلول‌های مجری یا سلول‌های خاطره می‌شود. در مرحلهٔ اجرایی پاسخ، سلول‌های $CD4^+$ T مجری به آنتی‌ژن‌ها از طریق تولید سایتوکاین‌هایی که چندین فعالیت نظیر فراخوانی و فعال‌کردن لکوسیت‌ها و فعال‌کردن لنفوسیت‌های B دارند، پاسخ می‌دهند؛ در حالی که CTLهای $CD8^+$ از طریق کشتن سلول‌های دیگر و ترشح سایتوکاین‌های التهابی پاسخ می‌دهند.

شناسایی آنتی‌ژن همراه با سایر محرک‌های فعال‌کننده، پاسخ‌های بیولوژیک متعددی را در سلول‌های T القاء می‌کنند شامل ترشح سایتوکاین و افزایش بروز پذیرنده سایتوکاینی؛ تکثیر که منجر به افزایش تعداد سلول‌ها در کلون‌های اختصاصی آنتی‌ژن می‌شود (که گسترش کلونی نامیده می‌شود)؛ تمایز سلول‌های بکر به لنفوسیت‌های مجری و خاطره (شکل ۲ـ۹). روند فعال‌شدن سلول T همراه با تغییراتی در بروز مولکول‌های سطحی متعدد می‌باشد که تعدادی از آنها در رفت و آمد سلول‌های T نقش دارند و برخی دیگر در القاء و تنظیم پاسخ‌های سلول T، نقش‌های مهمی بازی می‌کنند. سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن، نه تنها آنتی‌ژن را عرضه می‌کنند بلکه مولکول‌های سطحی را بیان کرده و سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که بر اندازه و طبیعت پاسخ‌های سلول T اثر می‌گذارند. این نقش APCها در آموزش چگونگی پاسخ سلول‌های T به گروه‌های مختلف پاتوژن‌ها، متعاقباً در این فصل و فصل ۱۰ مورد بحث قرار خواهد گرفت.

تکثیر و تمایز سلول‌های T توسط چندین مکانیسم بازخوردی تنظیم می‌شود. برای مثال، سلول‌های T فعال شده سیگنال‌هایی را به APCها برمی‌گردانند که توانایی APCها را جهت فعال‌کردن سلول‌های T در یک حلقه بازخوردی مثبت (positive feedback)، بیشتر می‌کنند. در همان زمان، برخی از مولکول‌های سطحی بیان شده بر سلول‌های T فعال و همچنین سایتوکاین‌های ترشح شده توسط این سلول‌ها مانع فعال‌شدن بیشتر می‌شوند. این مکانیسم‌های بازخوردی منفی (negative feebdack)، جهت محدودکردن مناسب پاسخ، به کار گرفته می‌شوند.

سلول‌های T مجری آنتی‌ژن‌ها را در اندام‌های لنفاوی یا در بافت‌های غیرلنفاوی محیطی شناسایی

می‌نمایند و جهت انجام اعمالی فعال می‌شوند که در حذف میکروب‌ها همکاری می‌کنند و در وضعیت بیماری آسیب بافتی القاء می‌نمایند. در صورتی که سلول‌های بکر عمدتاً در اندام‌های لنفاوی ثانویه فعال می‌شوند، به سلول‌های مجری تمایز می‌یابند و می‌توانند در هر بافتی به آنتی‌ژن‌ها پاسخ داده و به وظایف خود عمل نمایند (شکل ۱-۹ را ببینید). روند تمایز از سلول‌های بکر به سلول‌های مجری توانایی انجام اعمال تخصص یافته و نیز توانایی مهاجرت به هر محلی از عفونت یا التهاب را به سلول‌ها می‌دهد. در این مناطق، سلول‌های مجری مجدداً با آنتی‌ژنی که برای آن اختصاصی هستند، مواجه می‌شوند و در مسیرهایی پاسخ می‌دهند که منجر به حذف مخزن آنتی‌ژن می‌شود. سلول‌های $T\ CD4^+$ مجری که سلول‌های T یاریگر نامیده می‌شوند، می‌توانند آنتی‌ژن‌های میکروبی بلع شده به وسیله ماکروفاژها یا سلول‌های B را شناسایی کرده و این سلول‌ها را فعال نمایند. سلول‌های $T\ CD8^+$ مجری نیز می‌توانند آنتی‌ژن‌های سلول آلوده شده و یا توموری را شناسایی کرده و این سلول‌ها را از بین ببرند. سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ متعاقب فعال شدن القا شده به وسیله آنتی‌ژن سایتوکاین‌ها را ترشح نموده و مولکول‌های سطحی را بارز می‌کنند که قادر به فعال‌کردن سایر سلول‌های ایمنی می‌باشد؛ این سلول‌های T مجری براساس الگوهای سایتوکاینی و عملکردشان به زیر جمعیت‌هایی تقسیم می‌شوند (فصل ۱۰ را ببینید). برخی از سلول‌های $T\ CD4^+$، مجری ماکروفاژها را فعال می‌کنند تا میکروب‌های فاگوسیت شده را از بین ببرند؛ برخی دیگر، سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که باعث فراخوانی انواع مختلف لکوسیت‌ها، از قبیل ائوزینوفیل‌ها و نوتروفیل‌ها می‌شوند، که انواع پاتوژن‌ها را از بین می‌برند؛ و تعدادی دیگر که در اندام‌های لنفاوی باقی می‌مانند و به سلول‌های B جهت تمایز به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی و سلول‌های خاطره، کمک می‌نمایند. لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTL ها) که سلول‌های مجری ردهٔ $CD8^+$ می‌باشند، سلول‌های آلوده و سلول‌های توموری را از بین می‌برند. همچنین سایتوکاین‌های فعال کننده ماکروفاژها را ترشح کرده و التهاب را القا می‌نمایند.

سلول‌های T خاطره‌ای تولید شده در پی فعال‌شدن سلول T، عمر طولانی داشته و دارای توانایی افزایش یافته جهت واکنش علیه آنتی‌ژن می‌باشند. این سلول‌ها در مخزن لنفوسیتی در حال گردش مجدد حضور دارند و در بافت‌های مخاطی، پوست و اندام‌های لنفاوی به فراوانی حضور دارند. پس از کاهش پاسخ سلول T، تعداد خیلی بیشتری سلول‌های خاطره‌ای از همان کلون پاسخ دهنده در مقایسه با سلول‌های بکر قبل از پاسخ وجود دارند. این سلول‌های خاطره‌ای به سرعت در برخورد بعدی با آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند و سلول‌های مجری جدیدی تولید می‌شوند که می‌توانند آنتی‌ژن را حذف نمایند.

پاسخ‌های سلول T پس از حذف آنتی‌ژن کاهش می‌یابند. این کاهش برای بازگشت سیستم ایمنی به حالت تعادل یا هموستاز ضروری است. علت کاهش پاسخ‌های سلول T عمدتاً مرگ سلول‌های T مجری فعال شده با آنتی‌ژن، از طریق آپوپتوز می‌باشد. علت اصلی مرگ این است که وقتی آنتی‌ژن حذف می‌شود لنفوسیت‌ها از محرک‌های بقاء که به طور معمول به وسیلهٔ آنتی‌ژن، کمک محرک‌ها و سایتوکاین‌های تولید شده طی واکنش التهابی مرتبط با عفونت‌ها و انواع دیگری از مواجهه با آنتی‌ژن فراهم می‌شوند، محروم می‌گردند. به علاوه، مکانیسم‌های مهاری فعال شده به واسطه شناسایی آنتی‌ژن، در جهت کنترل اندازه و مدت پاسخ عمل می‌نمایند.

با این مرور، به بحث در رابطه با سیگنال‌های مورد نیاز جهت فعال‌شدن سلول T و مراحل پاسخ‌های سلول‌های $T\ CD4^+$ و $T\ CD8^+$ خواهیم پرداخت. در نهایت با یک بحث در رابطه با سلول‌های خاطره و کاهش پاسخ‌های ایمنی نتیجه‌گیری خواهیم کرد.

سیگنال‌های لازم برای فعال‌شدن لنفوسیت T

تکثیر لنفوسیت‌های T و تمایز آنها به سلول‌های مجری و خاطره‌ای نیازمند شناسایی آنتی‌ژن، کمک تحریک و سایتوکاین‌ها می‌باشد. در این قسمت، ما اشاره‌ای به ماهیت آنتی‌ژن‌های شناسایی شونده توسط سلول‌های T خواهیم داشت سپس در رابطه با کمک محرک‌های اختصاصی و پذیرندهٔ آنها که دخیل در فعال‌شدن سلول‌های T می‌باشند، بحث خواهد شد. سایتوکاین‌ها بعداً در این فصل و فصل ۱۰ شرح داده خواهند شد.

شناسایی آنتی‌ژن

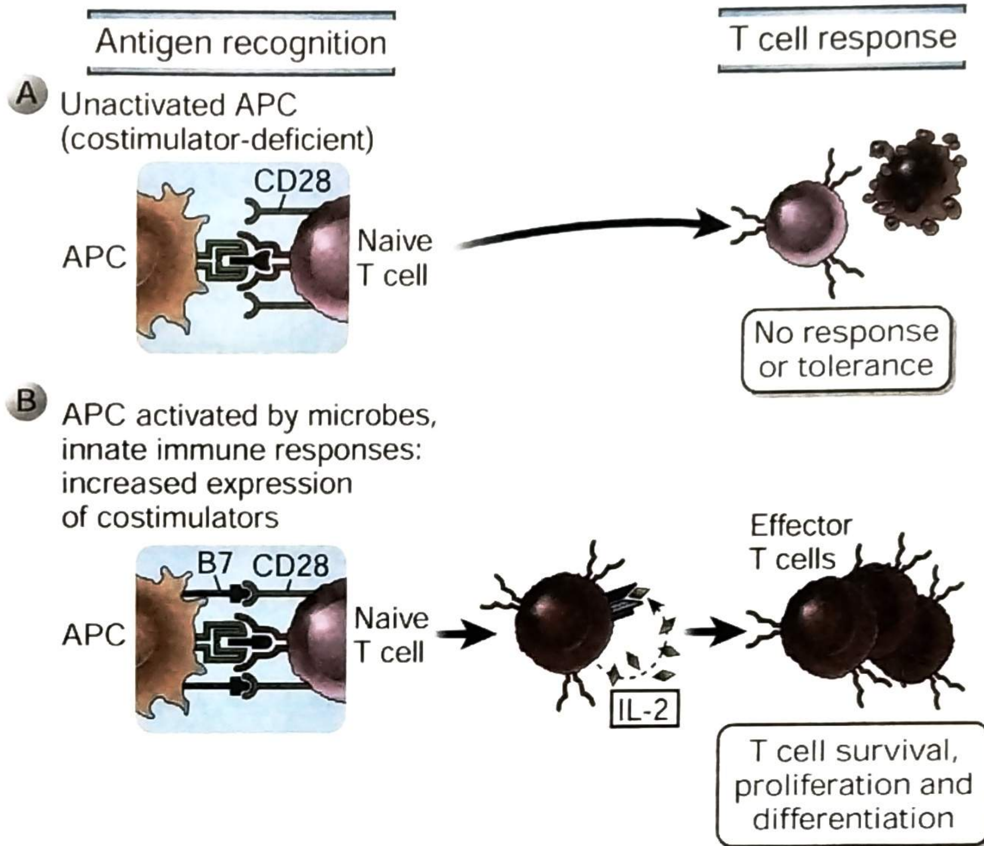
آنتی‌ژن اولین سیگنال ضروری جهت فعال‌شدن لنفوسیت‌ها می‌باشد و این موضوع تضمین‌کنندهٔ اختصاصی بودن پاسخ ایمنی برای آنتی‌ژن می‌باشد. از آنجا که لنفوسیت‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T کمپلکس‌های پپتید ـ MHC عرضه شده روی APC ها را شناسایی می‌نمایند، این سلول‌ها در برابر آنتی‌ژن‌های پروتئینی که منبع طبیعی پپتیدها هستند، یا به مواد شیمیایی تغییر دهنده و متصل شونده به پروتئین‌ها که تولید پپتیدهای جدید می‌کنند، پاسخ می‌دهند. آنتی‌ژن‌های پروتئینی که از سد اپی‌تلیالی عبور می‌کنند و یا در بافت‌ها تولید می‌شوند توسط DCها گرفته شده و به غدد لنفاوی منتقل می‌شوند. آنتی‌ژن‌هایی که وارد گردش خون می‌شوند می‌توانند توسط DCهای طحال گرفته شوند. همان طور که در فصل ۶ ذکر شد، هر دو سلول‌های بکر و DCهای بالغ به سمت نواحی سلول T در اندام‌های لنفاوی ثانویه با واسطه کموکاین‌های تولید شده در این محل‌ها که به پذیرنده کموکاینی CCR7 روی سلول‌ها متصل می‌شود، کشیده می‌شوند. زمانی که DCهای بالغ به منطقه سلولی T رسیدند، پپتیدهای آنتی‌ژنی را بر روی مولکول‌های MHC عرضه کرده و کمک محرک‌ها را نیز بارز می‌نمایند. برخی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی محلول در لنف ممکن است به شکل غیروابسته به DCها، به غدد لنفاوی تحویل داده شوند و در آنجا توسط DCهای مقیم در غدد لنفاوی پردازش و به عنوان کمپلکس‌های پپتید- MHC عرضه شوند. DCها پپتیدهای مشتق شده از آنتی‌ژن‌های پروتئینی اندوسیتوز شده را عمدتاً همراه با مولکول‌های MHC کلاس II به سلول‌های $CD4^+$ T بکر ارائه می‌کنند و پپتیدهای مشتق از پروتئین‌های سیتوزولی و هسته‌ای را همراه با مولکول‌های MHC کلاس I به سلول‌های $CD8^+$ T عرضه می‌کنند (فصل ۶ را ببینید).

سلول‌های T بکر در اندام‌های لنفاوی ثانویه حرکت کرده و به طور موقت با بسیاری از DCها تعامل برقرار می‌کنند، و زمانی که آنتی‌ژنی که پذیرنده اختصاصی آن را بارز می‌کنند تشخیص بدهند، متوقف می‌شوند. سلول‌های T در حرکت مداوم هستند، که هدایت این سلول‌ها به طور عمده به واسطه شبکه رتیکولر فیبروبلاست، که یک زیرلایه ماتریکس تولید شده توسط سلول‌های رتیکولر فیبروبلاست (FRCها) می‌باشد، در نواحی سلول T (T cell zone) در اندام‌های لنفاوی صورت می‌گیرد (فصل ۲ را ببینید). DCها در اندام‌های لنفاوی به مجاری FRC چسبیده و نسبتاً بی‌حرکت می‌شوند، و آنتی‌ژن‌های متفاوت بسیاری را به صورت همزمان عرضه می‌کنند. سلول‌های T در امتداد مجراها حرکت کرده و تماس‌های پی در پی بسیاری با DCهای مختلف برقرار می‌کنند. شناسایی آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط این DCها به وسیله سلول T، منجر به تولید سیگنال‌های بیوشیمیایی می‌شود که پیامد آن توقف سلول‌های T می‌باشد. این روند، تماس بین سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن و APC عرضه کننده آنتی‌ژن مرتبط با آن را پایدار کرده و اجازه شروع برنامه فعال‌شدن این سلول‌های T را صادر می‌نماید.

سلول‌های T مجری تمایز یافته قادر به پاسخگویی به آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط سایر سلول‌ها به غیر از سلول‌های دندریتیک می‌باشند. در پاسخ‌های ایمنی هومورال، سلول‌های B آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T یاریگر عرضه می‌نمایند و گیرندهٔ سیگنال‌های فعال‌کننده از سلول‌های T یاریگر می‌باشند (فصل ۱۲ را ببینید)؛ در پاسخ‌های ایمنی سلولی، ماکروفاژها آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های $CD4^+$ T عرضه می‌کنند و به آنها پاسخ می‌دهند (فصل ۱۰ را ببینید)؛ و درواقع هر سلول هسته‌داری هم قادر به عرضه آنتی‌ژن به CTL های $CD8^+$ بوده و هم می‌تواند توسط این سلول‌ها کشته شود (فصل ۱۱ را ببینید).

نقش تحریک کمکی در فعال‌شدن سلول T

تکثیر و تمایز سلول‌های T بکر، علاوه بر سیگنال‌های القاشده توسط آنتی‌ژن، نیاز به سیگنال‌های ارسال‌شده از مولکول‌هایی به نام کمک‌محرک‌ها در سطح APCها نیز دارد (شکل ۳-۹). ضرورت سیگنال‌های کمک تحریکی اولین بار از طریق یافته‌های تجربی پیشنهاد گردید. این یافته‌ها مشخص نمودند که سیگنال‌رسانی پذیرندهٔ آنتی‌ژنی سلول T به تنهایی (مثلاً القا شده با آنتی‌بادی‌هایی علیه CD3 که موجب اتصال متقاطع کمپلکس‌های TCR-CD3 می‌شوند، و از آنتی‌ژن تقلید می‌کنند) باعث پاسخ‌های ضعیف‌تر در مقایسه با آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط



شکل ۳-۹. اعمال کمک محرک‌ها در فعال‌شدن سلول T. **A.** سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APCها) در حال استراحت به طور عمده (سلول‌های دندریتیک عرضه کننده آنتی‌ژن‌های خودی) میزان اندکی کمک محرک بارز می‌نمایند یا اصلاً بارز نمی‌کنند و نمی‌توانند سلول‌های T بکر را فعال کنند. شناسایی آنتی‌ژن بدون تحریک کمکی سلول‌های T را بی‌پاسخ (tolerant) می‌کند و یا باعث مرگ سلول‌های T می‌شود، این پدیده در فصل ۱۵ بحث خواهد شد. **B.** میکروب‌ها و سایتوکاین‌های تولید شده در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی، APC ها را برای بروز کمک محرک‌ها نظیر مولکول‌های B7 فعال می‌کنند. APC ها (عمدتاً آنهایی که آنتی‌ژن‌های میکروبی را عرضه می‌کنند) سپس توانایی فعال‌کردن سلول‌های T بکر را به دست می‌آورند. APC های فعال شده همچنین سایتوکاین‌هایی از جمله اینترلوکین ۱۲ (IL-12) تولید می‌کنند که تمایز سلول‌های T بکر به سلول‌های مجری را تحریک می‌کنند (در شکل نشان داده نشده است).

APC های فعال می‌شوند. این نتیجه نشان‌دهندهٔ این بود که APC ها علاوه بر آنتی‌ژن، مولکول‌هایی که در کنار آنتی‌ژن، در جهت القا فعالیت سلول‌های T نقش دارند، را بارز می‌کنند. این مولکول‌ها، **کمک محرک** (costimulator) نامیده شدند و سیگنال دوم برای فعال‌شدن سلول T، **تحریک کمکی** (costimulation) خوانده شد، و سیگنال اول آنتی‌ژن می‌باشد. در صورت فقدان تحریک کمکی، سلول‌های T ای که با آنتی‌ژن‌ها برخورد می‌کنند یا پاسخ نمی‌دهند، وارد مرحلهٔ بی‌پاسخی طولانی می‌شوند و یا از بین می‌روند (فصل ۱۵ را ببینید).

کمک محرک‌های خانوادهٔ B7:CD28

شاخص‌ترین مسیر کمک تحریکی در فعال‌شدن سلول T، پذیرندهٔ CD28 موجود بر سطح سلول T می‌باشد که به مولکول‌های کمک‌محرک B7-1 (CD80) و B7-2 (CD86) بارزشده بر سطح APCهای فعال‌شده، متصل می‌شود. CD28 زمانی کشف شد که توانایی آنتی‌بادی‌های تحریکی (آگونیستی) علیه مولکول‌های سطحی سلول T انسان در افزایش پاسخ‌های سلول T، وقتی که با یک آنتی‌بادی فعال‌کننده علیه CD3 همراه شدند، تحت غربالگری قرار گرفتند. این کشف به زودی با ردیابی لیگاندهایی برای CD28، به نام B7 دنبال شد و بعدها

مشخص گردید که آنها دو پروتئین همولوگ به نام‌های B7-1 (CD80) و B7-2 (CD86) (که مجموعاً B7 نامیده می‌شوند) می‌باشند. نقش اساسی CD28، B7 در فعال‌شدن سلول T از طریق ایجاد نقص ایمنی سلول T توسط حذف ژن‌های کد کننده این پروتئین‌ها در موش و از طریق توانایی عوامل متصل شونده و مسدودکنندهٔ مولکول‌های B7 جهت مهار پاسخ‌های سلول T در انسان‌ها و حیوانات آزمایشگاهی اثبات گردید. توسعه عوامل درمانی براساس این اصول بعداً شرح داده خواهد شد.

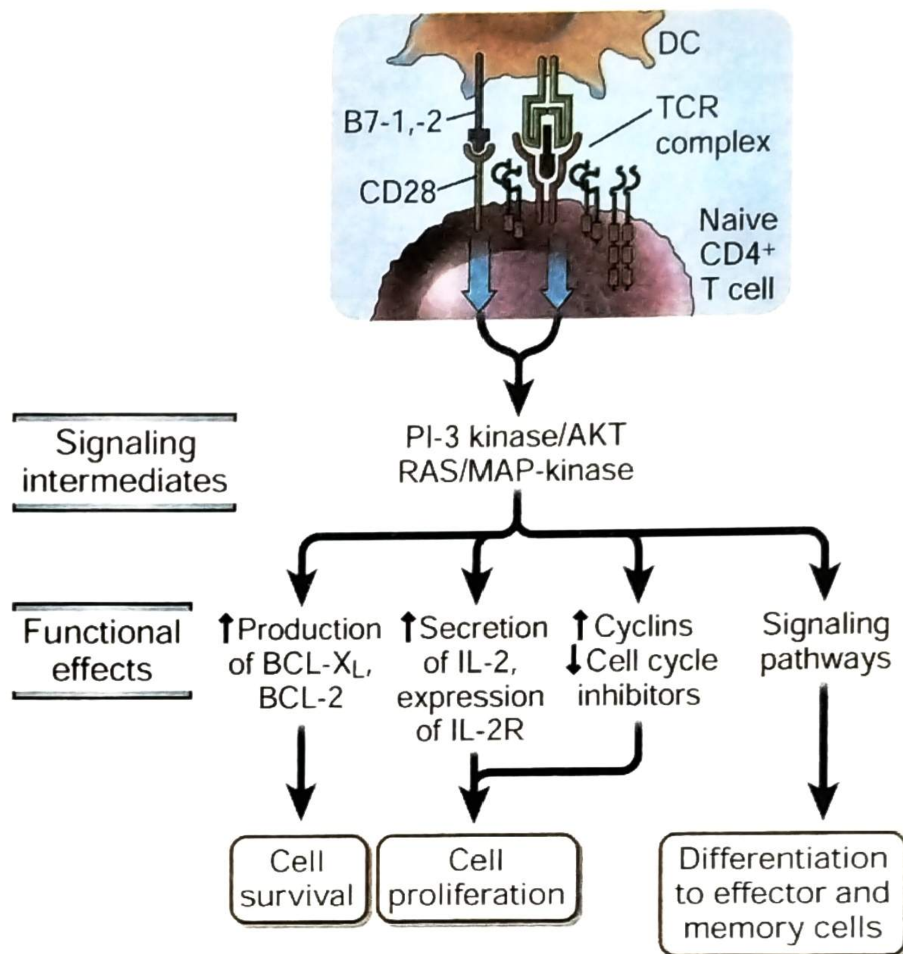
B7-1 و B7-2 از لحاظ ساختاری گلیکوپروتئین‌های تک‌زنجیره‌ای داخل غشایی مشابه هستند و هر کدام از آنها دو دومین شبه Ig خارج سلولی دارند، CD28 یک همودایمر متصل شونده از طریق پیوند دی‌سولفیدی است که هر زیرواحد دارای یک دومین شبه Ig منفرد خارج سلولی می‌باشد. بخش سیتوپلاسمی آن شامل چندین واحد تیروزین و پرولین است، که در اتصال به پروتئین‌های آداپتور و سیگنالینگ و انتقال سیگنال‌های فعال‌سازی (که بعداً بحث خواهد شد)، نقش دارند. CD28 بر سطح طیف وسیعی از سلول‌های $CD4^+$ T بارز می‌شود، اما در انسان‌های بالغ حدود ۵۰٪ سلول‌های $CD8^+$ T خون، غالباً سلول‌های مجری و خاطره‌ای، CD28 را به میزان کم بارز کرده و یا اصلاً بیان نمی‌کنند. اعتقاد بر این است که این از دست دادن CD28، نتیجه تحریک آنتی‌ژنی مزمن است (به عنوان مثال در عفونت‌های ویروسی مزمن)، و ممکن است مسیری باشد که سلول‌های T از طریق آن، فعالسازی خودشان توسط آنتی‌ژن‌های دائماً موجود را محدود می‌کنند.

بروز کمک‌محرک‌های B7 به وسیله محصولات میکروبی و پاسخ‌های ایمنی ذاتی علیه میکروب‌ها، افزایش یافته و سبب می‌گردد که لنفوسیت‌های T تنها در موقع نیاز فعال شوند. مولکول‌های B7 عمدتاً روی APC ها از جمله DCها، ماکروفاژها و لنفوسیت‌های B بارز می‌شوند. این مولکول‌ها بر سطح APC های در حال استراحت به میزان کم بیان می‌شوند و توسط محرک‌های مختلف همچون فرآورده‌های میکروبی که پذیرنده‌های شبه تول (TLR) را اشغال می‌کنند و همچنین سایتوکاین‌هایی مانند IFN-γ تولید شده طی واکنش‌های ایمنی ذاتی (در پاسخ به میکروب‌ها)، القاء می‌شوند. القاء کمک‌محرک‌ها توسط میکروبها و سایتوکاینهای ایمنی ذاتی، پاسخ‌های سلول T به آنتی‌ژنهای میکروبی را افزایش می‌دهد. این یک مثال مهم از نقش مهم پاسخ‌های ایمنی ذاتی در افزایش ایمنی آداپتیو می‌باشد (فصل ۴ را ببینید). علاوه بر این، سلولهای $CD4^+$ T فعال‌شده، خودشان بروز کمک‌محرک‌های B7 بر سطح APCها را از طریق یک مسیر وابسته به CD40، که بعداً شرح داده می‌شود، افزایش می‌دهند و این حلقه بازخوردی (feedback loop) مثبت در جهت تقویت پاسخ‌های سلول T به کار گرفته می‌شود. از بین تمام APCهای بالقوه، DCهای بالغ، بیشترین میزان کمک‌محرک‌ها را بارز کرده و در نتیجه قویترین محرک‌های سلول‌های T بکر هستند.

در فصل ۶ به نقش ضروری **ادجوان‌ها** (adjuvants) در القای پاسخ‌های اولیه سلول T به آنتی‌ژن‌های پروتئینی نظیر واکسن‌ها، اشاره کردیم. بسیاری از ادجوان‌ها محصولات میکروبی یا مولکول‌های تقلیدکننده تولید شده به وسیله میکروب‌ها و سلول‌های نکروتیک هستند، و بنابراین پاسخ‌های ایمنی ذاتی را برمی‌انگیزند. یکی از اعمال اصلی ادجوان‌ها در فعال‌سازی سلول T تحریک بروز کمک‌محرک‌های B7 بر روی APCها می‌باشد.

APC های غیرفعال یا در «حال استراحت» (resting) در بافت‌های طبیعی قادر به عرضه آنتی‌ژن‌های خودی به سلول‌های T بکر هستند اما به دلیل این که APC های بافتی تنها مقدار اندکی کمک محرک‌ها را بارز می‌نمایند، سلول‌های T خود واکنشگر (self-reactive) بالقوه که با آنتی‌ژن‌های خودی مواجه می‌شوند فعال نمی‌گردند و احتمالاً به طور دائم بی‌پاسخ می‌شوند (فصل ۱۵ را ببینید). همچنین تولید و حفظ سلول‌های T تنظیمی، که در تولرانس به آنتی‌ژن‌های خودی اهمیت دارند (فصل ۱۵ را ببینید)، وابسته به تحریک کمکی با واسطه B7:CD28 می‌باشند. احتمالاً مقادیر اندک کمک محرک‌های B7 که به طور دائم روی APC های در حال استراحت بارز می‌شوند، همراه با آنتی‌ژن‌های خودی که توسط این APCها عرضه شده‌اند، جهت حفظ سلول‌های T تنظیمی عمل می‌کنند.

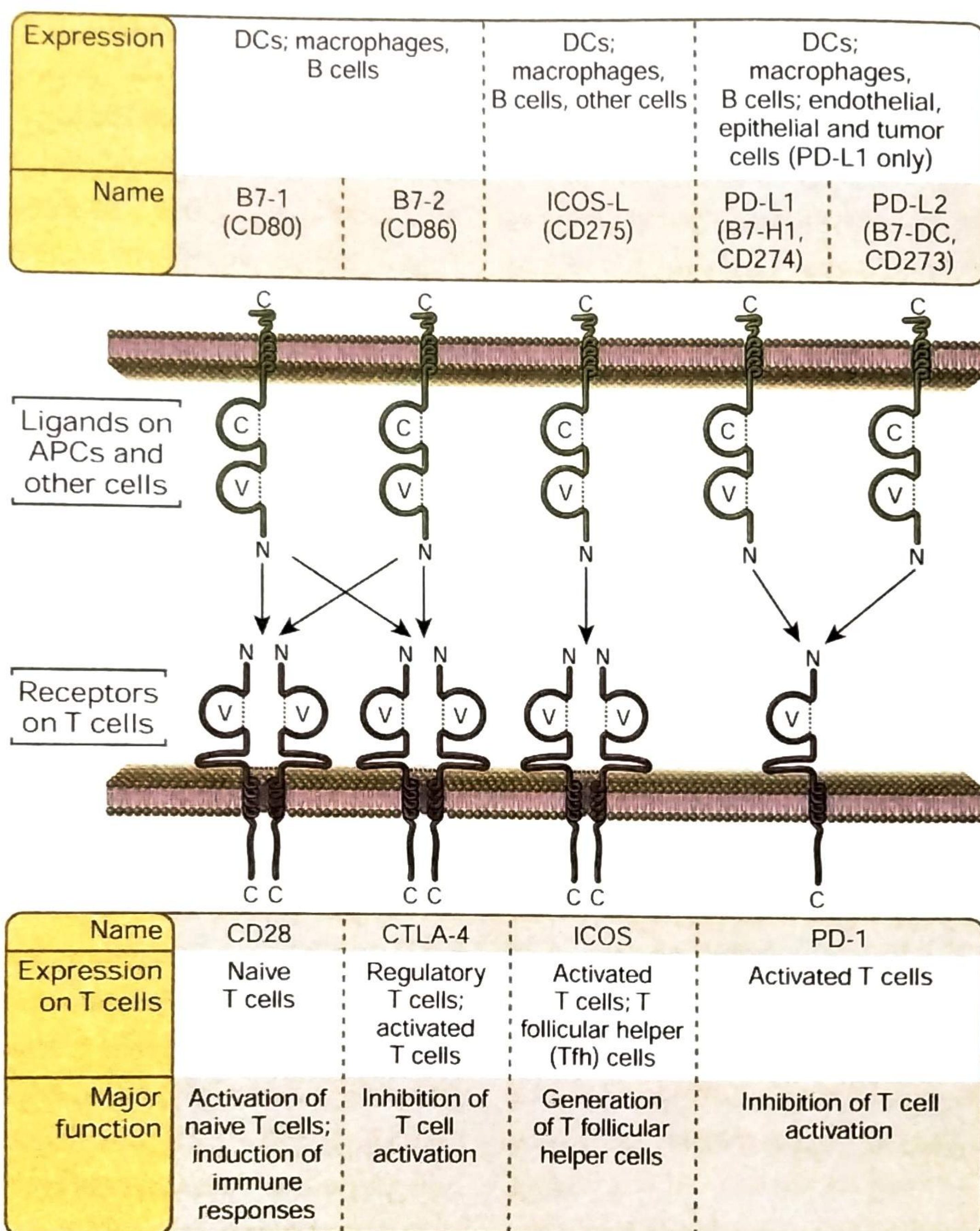
سیگنال‌های CD28 با همکاری در شناسایی آنتی‌ژن، بقا، تکثیر و تمایز سلول‌های T اختصاصی را ارتقاء می‌بخشند. سیگنال‌رسانی کمک تحریکی از طریق CD28،



شکل ۴-۹. مکانیسم‌های کمک تحریکی سلول T توسط CD28. درگیر شدن CD28 به وسیله B7 باعث القای چندین سیگنال می‌شود که تعدادی از آنها سیگنال‌های پذیرنده سلول T (TCR) را افزایش می‌دهند و برخی دیگر در همراهی با سیگنال‌های TCR، در مجموع بروز پروتئین‌های بقاء، سایتوکاین‌ها و پذیرنده‌های سایتوکاینی را تحریک می‌کنند. این روند منجر به تکثیر و تمایز سلولی به سلول‌های مجری و خاطره‌ای می‌شود (فصول ۱۰ و ۱۱ را ببینید).

مسیرهای سیگنال‌رسانی را که آنها هم در پایین دست پذیرنده سلول T (TCR) القاء شده‌اند، تقویت می‌کند (فصل ۷ را ببینید) و می‌تواند سیگنال‌های اضافی را که با سیگنال‌های القاء شده توسط TCR همکاری می‌کنند، تحریک نماید (شکل ۴-۹). کیناز ـ PI3 (PI3-kinase) به سمت دم سیتوپلاسمی CD28 فراخوانی شده، و این به نوبه خود کیناز AKT که متابولیسم سلولی را تغییر داده و بقاء سلولی را تقویت می‌کند، فعال می‌نماید. CD28 همچنین می‌تواند در فعال شدن کیناز JNK (MAP) mitogen-activated protein از طریق پروتئین G کوچک RAC شرکت کرده و قادر است فعالسازی مسیر فاکتور هسته‌ای κB (NF-κB) را تقویت کند. نتیجه تمام این مسیرهای سیگنال‌رسانی، افزایش بروز پروتئین‌های ضدآپوپتوز همچون BCL-2 و $BCL-X_L$ که القاءکنندهٔ بقای سلول می‌باشند؛ افزایش فعالیت متابولیک؛ افزایش تکثیر؛ تولید سایتوکاین‌هایی مثل IL-2 و تمایز سلول‌های T بکر به سلول‌های مجری و خاطره‌ای می‌باشد.

سلول‌های T مجری و خاطره‌ای از قبل فعال‌شده در مقایسه با سلول‌های بکر، به میزان کمتری وابسته به تحریک کمکی از طریق مسیر B7:CD28 می‌باشند. این ویژگی سلول‌های مجری و خاطره‌ای آنها را قادر می‌سازد که به آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط انواع APC های مقیم بافت‌های غیرلنفاوی که B7 را بارز نمی‌کنند یا به مقدار کمی بارز می‌نمایند، پاسخ دهند. برای مثال تمایز سلول‌های



شکل ۵-۹. اعضای اصلی خانواده‌های B7 و CD28. لیگاندهای خانوادهٔ B7 بارز شده روی سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APC ها) (سلول‌های دندریتیک [DCها]، ماکروفاژها و سلول‌های B) و پذیرنده‌های خانوادهٔ CD28 عمدتاً بارز شده روی سلول‌های T، نشان داده شـده است. اعضای متفاوت خانواده CD28، انواع مختلف و مراحل متفاوت پاسخ‌های سلول T را، تحریک و یا مهار می‌کنند. عملکرد CTLA-4 و PD-1 در فصل ۱۵ شرح داده شده است، و نقش ICOS در تولید و عملکرد سلول‌های T یاریگر فولیکولار، در فصل ۱۲ بحث شده است. سایر مولکول‌ها که به طور گسترده توزیع شده‌اند و همولوژی محدودی با B7 دارند، نظیر B7-H3 و B7-H4 شناسایی شده‌اند. اما نقش فـیزیولوژیک آنـها هـنوز مشـخص نشـده است. پذیرنده‌های مهاری دیگری همچون BTLA، TIM-3 و TIGIT شناسایی شده‌اند اما همولوگ CD28 نمی‌باشند و در نتیجه نشان داده نشده‌اند.

T CD8+ به CTL های مجری نیازمند تحریک کمکی است اما CTL های مجری قادر به پاسخ و کشتن سایر سلول‌ها که کمک محرک‌ها را بروز نمی‌دهند، می‌باشند.

دیگر پذیرنده‌های مشابه با CD28 و لیگاندهای آنها

که مشابه B7 می‌باشند، شناسایی شده است و این پروتئین‌ها پاسخ‌های سلول T را به صورت مثبت و منفی تنظیم می‌نمایند (شکل ۵-۹). به دنبال اثبات اهمیت B7 و CD28، چندین پروتئین دیگر که از لحاظ ساختاری مرتبط با B7-1 و B7-2 یا CD28 می‌باشند کشف شدند. برخی از اجزاء خانوادهٔ B7 و CD28 در فعال‌شدن سلول T دخیل می‌باشند و سایر اجزاء مهارکننده‌های سلول‌های T می‌باشند. در کنار CD28، کمک محرک دیگری که شناخته شده است، **ICOS** (inducible costimulator, CD278) است. لیگاند این مولکول (CD275) ICOS-L نامیده می‌شود که بر روی DCها، سلول‌های B و سایر جمعیت‌های سلولی بارز می‌شود. ICOS یک نقش اساسی در پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T به خصوص در واکنش مرکز زایگر ایفا می‌نماید. این مولکول جهت تکامل و فعال‌شدن سلول‌های T یاریگر فولیکولار که برای تشکیل مراکز زایگر و تولید سلول‌های B که آنتی‌بادی با میل پیوندی زیاد تولید می‌کنند ضروری هستند، مورد نیاز می‌باشند (فصل ۱۲ را ببینید).

پیامد فعال‌شدن سلول T تحت تأثیر تعادل بین اشغال پذیرنده‌های فعال‌کننده و مهاری خانوادهٔ CD28 می‌باشد. پذیرنده‌های مهاری خانوادهٔ CD28، شامل **CTLA-4** (cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CD152) و **PD-1** (programmed cell death protein 1, CD279) می‌باشند. (اسامی آن‌ها به درستی بیانگر توزیع سلولی یا عملکرد آن‌ها نمی‌باشد). عملکرد این پذیرنده‌ها، در مقابل CD28 و ICOS که عملکرد کمک تحریکی دارند، غالباً به عنوان **کمک مهاری (coinhibition)** توصیف می‌شود. (توجه داشته باشید که گاهی اوقات CD28 که پذیرنده فعال کننده است، با عنوان یک کمک‌محرک نامیده می‌شود). هر دو این پذیرنده‌های مهاری، به دنبال فعال شدن سلول T بارز شده و در جهت محدود کردن پاسخ‌های ایمنی، عمل می‌کنند. این مفهوم که یک تعادل بین پذیرنده‌های فعال‌کننده یا مهاری، عظمت پاسخ‌ها را در سیستم ایمنی کنترل می‌نماید در فصل ۴ در رابطه با سلول‌های کشندهٔ طبیعی (NK) بحث شد (شکل ۱۰-۴، را ببینید). دیدگاه مشابهی در رابطه با پاسخ‌های لنفوسیت T و B قابل قبول است، اگرچه پذیرنده‌های درگیر کاملاً متفاوت می‌باشند. به دلیل این که عملکرد فیزیولوژیک پذیرنده‌های مهاری CTLA-4 و PD-1 مهار و کنترل پاسخ‌ها علیه آنتی‌ژن‌های خودی و میکروبی است، و نقایص در عملکرد آنها به علت موتاسیون‌های ژنی و یا بلوکه‌شدن به وسیله آنتی‌بادی، باعث بیماری‌های خود ایمن می‌شود، با جزئیات بیشتر در فصل ۱۵ زمانی که تحمل ایمونولوژی و خودایمنی را مطرح می‌کنیم، بحث خواهد شد. در اینجا همین مقدار کافی است که ذکر شود، CTLA4 به عنوان یک مهارکننده رقابتی CD28، از طریق اتصال بسیار قوی‌تر به مولکول B7، عمل می‌کند، و PD-1 تیروزین فسفاتازی که سیگنال‌رسانی وابسته به تیروزین کیناز به واسطه TCR و CD28 را بلوک می‌کند، فراخوانی و فعال می‌نماید.

به نظر می‌رسد عملکرد بسیاری از کمک محرک‌ها و پذیرنده‌های مهاری خانواده B7-CD28، نقش‌های متفاوتی را در پاسخ‌های ایمنی مختلف و یا در مراحل مختلف یک پاسخ، ایفا می‌نمایند. این تصور وجود دارد که واکنش متقابل CD28:B7 مهم‌ترین اتفاق برای شروع پاسخ‌های سلول T به واسطه فعال کردن سلول‌های T بکر می‌باشد؛ واکنش متقابل ICOS: لیگاند ICOS (ICOS:ICOSL) برای پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T یاریگر ضروری‌اند؛ واکنش متقابل CTLA4:B7 مهارکننده فعال شدن اولیه لنفوسیت‌های T در اندام‌های لنفاوی ثانویه بوده؛ و واکنش متقابل PD1: لیگاند PD به طور عمده مهارکننده فعال شدن پاسخ‌های سلول T مجری علیه آنتی‌ژن‌ها، از جمله پاسخ‌های سلول $CD8^+$ T، به ویژه در بافت‌های غیرلنفاوی می‌باشد.

سایر مسیرهای کمک تحریکی

نشان داده شده است که تعداد زیاد دیگری از مولکول‌های سطحی سلول T، سیگنال‌های کمک تحریکی در in vitro ارسال می‌نمایند ولی نقش فیزیولوژیک آنها در افزایش فعال‌شدن سلول T به طور مشخصی کمتر از خانوادهٔ CD28 می‌باشد. چندین پذیرندهٔ کمک تحریکی شناخته شده متعلق به خانوادهٔ بزرگ پذیرندهٔ TNF (TNFR) و لیگاندهای آنها که از خانواده TNF می‌باشند. بسیاری از این پذیرنده‌ها بر روی سلول‌های T فعال و سلول‌های T تنظیمی، بارز شده و برای تحریک و یا مهار پاسخ‌های ایمنی

عمل می‌نمایند که تحت شرایط آزمایشگاهی مختلف، نشان داده شده‌اند. OX40 (CD134) یک عضو از خانواده پذیرنده TNF (TNFR) است که بر سطح سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ فعال بارز شده و عملکرد آنها در جهت حفظ بقاء سلول و پاسخ‌های پایدار می‌باشد. لیگاند آن، OX40L، بر سطح APCهای فعال بارز می‌شود. 4-1BB (CD137) و CD27، دو مولکول دیگر از خانواده بزرگ TNFR هستند که بر روی سلول‌های T فعال و خاطره و همچنین سلول‌های T تنظیمی بارز می‌گردند؛ نقش‌های آنها در تنظیم پاسخ‌های ایمنی نیز هنوز مشخص نشده است. همچنین سلول‌های T علاوه بر CTLA4 و PD-1، پذیرنده‌های مهاری متعددی را بارز می‌کنند، اما عملکردهای فیزیولوژیک آنها، به خوبی اثبات نشده است (فصل ۱۵ را ببینید). TIM-3 و LAG-3 دو موردی هستند که توجه ویژه‌ای به آنها شده است. موتاسیون‌های ارثی در TIM-3 با بیماری التهابی سیستمیک در ارتباط است.

واکنش متقابل CD40L سطح سلول‌های T با CD40 سطح APCها، پاسخ‌های سلول T را از طریق فعال‌کردن APCها افزایش می‌دهد. لیگاند CD40 (CD40L) پروتئینی از خانوادهٔ بزرگ TNF می‌باشد که عمدتاً روی سلول‌های T فعال بارز می‌شود و CD40 عضوی از خانوادهٔ بزرگ پذیرندهٔ TNF می‌باشد که روی سطح سلول‌های B، ماکروفاژها و DCها بارز می‌شود. اعمال CD40 در فعال‌سازی ماکروفاژها در ایمنی سلولی و فعال‌سازی سلول‌های B در پاسخ‌های ایمنی هومورال به ترتیب در فصول ۱۰ و ۱۲ شرح داده شده است. سلول‌های T یاریگر فعال‌شده CD40L را بارز می‌نمایند که CD40 روی APC را اشغال می‌نماید. این واکنش متقابل، APCها را از طریق افزایش بیان مولکول‌های B7 و ترشح سایتوکاین‌هایی همچون IL-12 که تحریک‌کنندهٔ تمایز سلول T می‌باشند، تواناتر می‌سازند (شکل ۶-۹). این پدیده گاهی اوقات مجوز دادن (licensing) نامیده می‌شود، به این معنی که سلول‌های T فعال شده به APCها اجازه می‌دهند تا محرک‌های قوی‌تر پاسخ‌های ایمنی شوند. بنابراین مسیر CD40 به صورت غیرمستقیم پاسخ‌های سلول T را از طریق القاء کمک محرک‌ها بر سطح APCها تقویت می‌نماید اما CD40L به تنهایی به عنوان یک کمک محرک برای سلول‌های T عمل نمی‌کند.

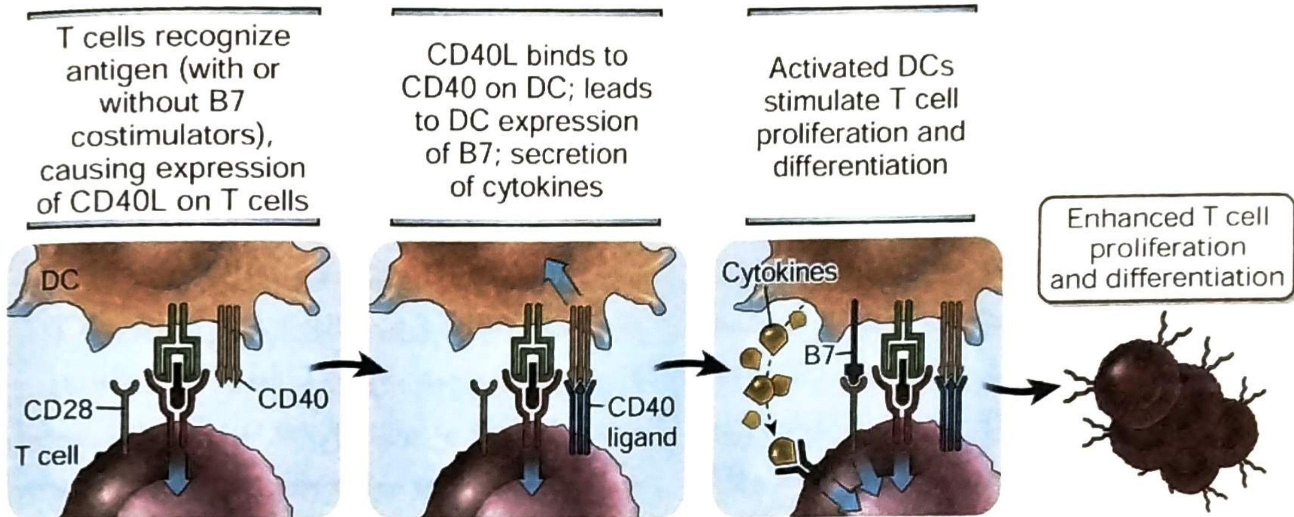
هدف قراردادن کمک محرک با هدف درمان

بر پایه درک مسیرهای کمک تحریکی، عوامل درمانی جهت کنترل پاسخ‌های ایمنی آسیب‌زا از طریق مهار تحریک کمکی که **بلوکه کردن کمک محرک (costimulatory blockade)** نامیده می‌شود، گسترش یافته‌اند (شکل ۷-۹). CTLA-4-Ig، یک پروتئین ترکیبی شامل دومین خارج سلولی CTLA-4 و بخش IgG Fc انسانی می‌باشد که به B7-1 و B7-2 متصل شده و واکنش B7:CD28 را مهار می‌نماید. دلیل استفاده از دومین خارج سلولی CTLA-4 به جای CD28 جهت اتصال و بلوک مولکول‌های B7 این نکته می‌باشد که CTLA-4 میل پیوندی بیشتری نسبت به CD28 به B7 دارد. اتصال جزء IgG Fc نیمه‌عمر پروتئین را در in vivo افزایش می‌دهد (فصل ۵ را ببینید). CTLA-4-Ig یک درمان تأیید شده برای آرتریت روماتوئید و رد پیوند می‌باشد. مهارکننده‌های مسیر CD40L:CD40 در کارآزمایی‌های بالینی به منظور استفاده در رد پیوند و بیماری‌های خودایمنی در حال بررسی می‌باشد.

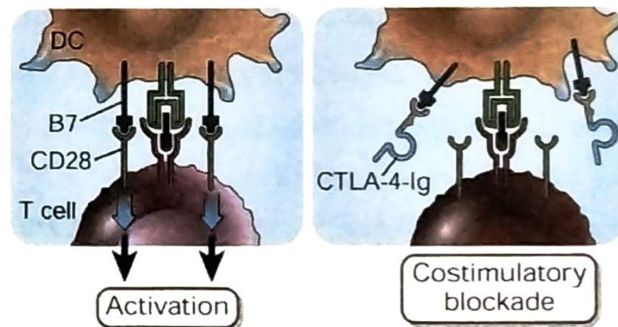
توانایی آنتی‌بادی‌هایی که پذیرنده‌های مهاری CTLA-4 و PD-1 را بلوک می‌کنند، برای ایمونوتراپی تومورها تأیید شده است. این آنتی‌بادی‌ها از طریق جلوگیری از اتصال CTLA4 یا PD-1 به لیگاندهایشان، و در نتیجه کاهش عملکرد مهاری و بنابراین افزایش فعال‌شدن سلول T و توانا کردن فرد مبتلا به سرطان برای استقرار پاسخ‌های ایمنی ضد توموری مؤثرتر، عمل می‌کنند (فصل ۱۸ را ببینید). از آنجاکه این پذیرنده‌های مهاری نقاط بازرسی‌ای را بر روی پاسخ‌های ایمنی تحمیل می‌کنند، بلوکه کردن آنها با هدف درمان و به منظور افزایش پاسخ‌های ایمنی، **بلوکه کردن نقاط کنترلی (checkpoint blockade)** نامیده می‌شود. با توجه به نقش این پذیرنده‌های مهاری در حفظ تحمل خودی، پیش‌بینی می‌شود که بلوکه کردن آنها برای ایمونوتراپی سرطان واکنش‌های خودایمنی را در بسیاری بیماران القاء نماید.

پاسخ‌های عملکردی لنفوسیت‌های T

زودترین پاسخ‌های سلول‌های T تحریک شده با آنتی‌ژن



شکل ۶-۹. نقش CD40 در فعال‌شدن سلول T. شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول‌های T، باعث القای بروز لیگاند CD40 (CD40L) بر سطح سلولهای T فعال می‌گردد. CD40L به CD40 سطح APC متصل شده و می‌تواند بروز مولکول‌های B7 بیشتر و سایتوکاین‌های فعال‌کنندهٔ سلول‌های T را تحریک کند. بنابراین CD40L در سطح سلول‌های T، APCها را به APCهای بهتری تبدیل کرده و در نتیجه فعال‌شدن سلول T را پیش می‌برد و تقویت می‌نماید.



شکل ۷-۹. مکانیسم بلوکه کردن کمک محرک در درمان. A، پاسخ سلول T طبیعی، از طریق شناسایی آنتی‌ژن و تحریک کمکی به واسطه B7-CD28، القا می‌شود. B، یک پروتئین فیوژن (ادغام شده) متشکل از قسمت خارج سلولی CTLA-4 و دم Fc یک مولکول ایمونوگلبولین G (IgG) جهت اتصال به مولکول‌های B7 و بلوکه کردن آنها استفاده می‌شود، بنابراین واکنش متقابل آنها را با پذیرندهٔ فعال کنندهٔ CD28 مهار می‌نماید و از فعال‌شدن سلول T ممانعت می‌کند.

شامل تغییرات در بروز انواع مولکول‌های سطحی، از قبیل پذیرنده‌های سایتوکاینی و نیز ترشح سایتوکاین‌ها می‌باشد. به دنبال این تغییرات، تکثیر سلول‌های اختصاصی آنتی‌ژن که تا حدودی به دلیل سایتوکاین‌های ترشح شده می‌باشد و سپس تمایز سلول‌های فعال به سلول‌های مجری و خاطره‌ای رخ می‌دهد. در قسمت‌های باقیمانده از این فصل، هر کدام از این مراحل، مکانیسم‌های دخیل در آنها و پیامدهای عملکردی را شرح خواهیم داد.

تغییرات مولکول‌های سطحی طی فعال‌شدن سلول T

پس از فعال شدن به واسطه شناسایی آنتی‌ژن و تحریک کمکی تغییرات مشخصی در بروز انواعی از مولکول‌های سطحی در سلول‌های T ایجاد می‌شود (شکل ۸-۹). تعداد زیادی از مولکول‌ها که در سلول‌های T فعال بارز می‌شوند در پاسخ‌های عملکردی سلول‌های T نیز دخیل هستند.

- ***CD69***. ساعات کمی پس از فعال‌شدن، سلول‌های T بروز CD69 را افزایش می‌دهند. این پروتئین به پذیرندهٔ ۱ اسفنگوزین - ۱ فسفات (S1PR1) متصل می‌شود و بروز سطحی آن را کاهش می‌دهد. این پذیرنده در فصل ۳ به عنوان پذیرنده‌ای که خروج سلول‌های T را از اندام‌های لنفاوی ثانویه میانجی‌گری می‌نماید، توصیف شد. پیامد

کاهش بروز S1PR1، مادن سلول‌های T فعال در اندام‌های لنفاوی به اندازهٔ کافی است تا سیگنال‌های آغازکنندهٔ تکثیر و تمایز به سلول‌های مجری و خاطره‌ای را دریافت نمایند. پس از آن، بروز CD69 کاهش می‌یابد و همان سلول‌های T فعال‌شده مجدداً مقادیر بالایی از S1PR1 را بارز می‌نمایند و در نتیجه سلول‌های مجری و خاطره‌ای می‌توانند از اندام‌های لنفاوی خارج شوند (فصل ۳ را ببینید).

- ***CD25 (IL-2Rα).*** بروز این جزء از پذیرنده فاکتور رشد IL-2، سلول‌های T فعال را قادر به پاسخگویی به این سایتوکاین می‌سازد. این روند بعداً شرح داده خواهد شد.
- ***لیگاند CD40 (CD154) ،CD40L).*** در عرض ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از فعال‌شدن، سلول‌های $CD4^+$ T مقادیر بالایی از لیگاند CD40 را بارز می‌نمایند. بروز CD40L، این سلول‌های T فعال را قادر می‌سازد تا اعمال اجرایی اصلی مربوط به خود را که کمک به ماکروفاژها و سلول‌های B است، میانجیگری نمایند. علاوه بر این همان طور که پیشتر بحث شد، CD40L سطح سلول‌های T، DCها را فعال می‌سازد تا به APC های بهتری تبدیل شوند، بنابراین یک مکانیسم بازخوردی (feedback) مثبت جهت تقویت پاسخ‌های سلول T فراهم می‌نمایند.
- ***CTLA-4 و PD-1.*** CTLA-4 بر سطح سلول‌های T در عرض ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از شناسایی آنتی‌ژن بارز می‌شود و PD-1 ممکن است حتی سریع‌تر القا شود. نقش این مهارکننده‌ها در محدودکردن پاسخ‌های ایمنی متعاقباً در این فصل، در مبحث تحمل به خود در **فصل ۱۵** و در ایمنی تومور در **فصل ۱۸** شرح داده شده است.
- ***مولکول‌های چسبان و پذیرنده‌های کموکاینی.*** در حین فعال‌شدن، سلول‌های T بروز مولکول‌های دخیل در انتقال آنها به اندام‌های لنفاوی ثانویه (همچون سلکتین ـ L [CD62L] و پذیرنده کموکاینی CCR7) را کاهش می‌دهند و بروز مولکول‌های دخیل در مهاجرت آن‌ها به جایگاه‌های محیطی عفونت و آسیب بافتی (همچون اینتگرین‌های LFA-1 و VLA-4، که لیگاندهایی برای سلکتین‌های E و P می‌باشند و پذیرنده‌های متنوع کموکاینی) را افزایش می‌دهند. این مولکول‌ها و نقش آنها در مهاجرت سلول T در فصل ۳ توصیف شده است. فعال‌شدن، همچنین بروز CD44 را که یک پذیرنده برای مولکول ماتریکس خارج سلولی هیالورونان (hyaluronan) است، افزایش می‌دهد. اتصال CD44 به لیگاند مربوط به خود، در نگاه داشتن سلول‌های T مجری در بافت جایگاه‌های عفونت و آسیب بافتی کمک می‌نماید.

سایتوکاین‌ها در فعال‌شدن سلول T

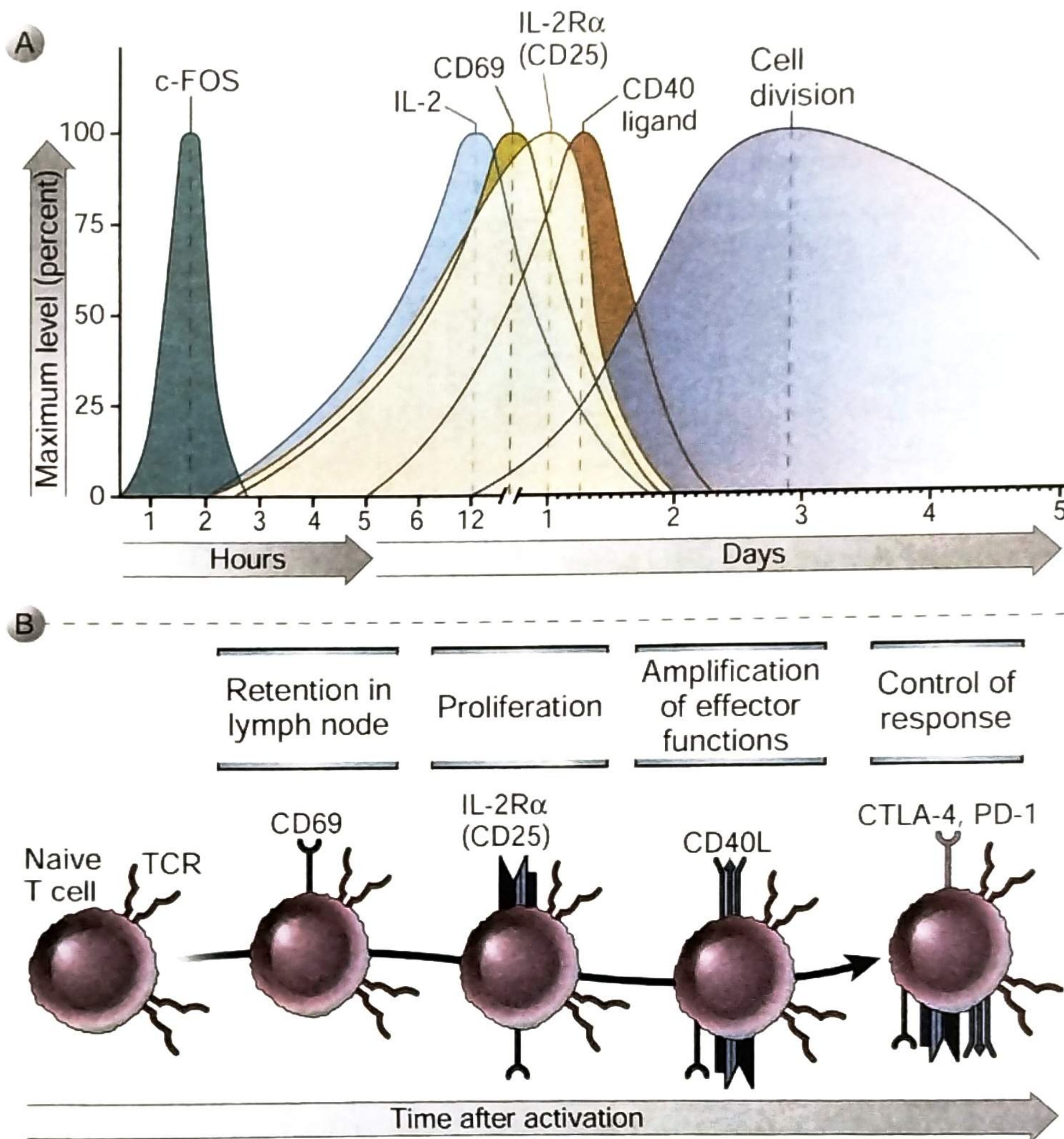
سایتوکاین‌های متعددی در پاسخ‌های ایمنی آداپتیو نقش‌های ضروری ایفا می‌کنند. سلول‌های T یاریگر $CD4^+$، بیشترین مقدار و تنوع این سایتوکاین‌ها را تولید می‌نمایند، اما همچنین برخی توسط سلول‌های $CD8^+$ T و APCها ساخته می‌شوند. سایتوکاین‌های ترشح شده به وسیله DCها و سایر APCها به ویژه در تمایز سلول‌های T بکر به سلول‌های مجری اهمیت دارند. سایتوکاین‌های متنوعی در طی پاسخ‌های ایمنی آداپتیو در تکثیر و تمایز سلول‌های T و B تحریک شده با آنتی‌ژن و نیز عملکردهای اجرایی این سلول‌ها شرکت می‌کنند. اغلب این سایتوکاین‌ها بر روی همان سلولی که آنها را تولید کرده است (عمل اتوکرین) یا روی سلول‌های مجاور (عمل پاراکرین) اثر می‌کنند.

نقش سایتوکاین‌ها در فعالیت‌های اجرایی سلول‌های T در فصول ۱۰ و ۱۱ شرح داده شده است. در اینجا ما در مورد IL-2، نمونه (prototype) سایتوکاین مشتق از سلول T که محرک پاسخ‌های سلول T است، بحث می‌کنیم.

ترشح IL-2 و بروز پذیرندهٔ IL-2

IL-2، یک فاکتور رشد، بقا و تمایز لنفوسیت‌های T می‌باشد که نقش مهمی در تکثیر سلول‌های T تحریک شده توسط آنتی‌ژن و در حفظ عملکرد سلول‌های T تنظیمی دارد. IL-2 بر همان سلول‌هایی که آن را تولید می‌کنند، یا سلول‌های مجاور، اثر می‌گذارد (یعنی به عنوان یک سایتوکاین اتوکرین یا پاراکرین عمل می‌کند).

IL-2 به طور عمده به وسیلهٔ لنفوسیت‌های $CD4^+$ T به سرعت پس از شناسایی آنتی‌ژن و کمک محرک‌ها ساخته می‌شود. فعال‌شدن سلول‌های T باعث تحریک نسخه‌برداری از ژن *IL2* سنتز و ترشح این پروتئین می‌گردد.



شکل ۸-۹. تغییرات مولکول‌های سطحی پس از فعال‌شدن سلول T. **A.** کینتیک‌های تقریبی بروز مولکول‌های منتخب پس از فعال‌شدن سلول T توسط آنتی‌ژن‌ها و کمک محرک‌ها نشان داده شده است. مثال‌های واضح شامل یک فاکتور نسخه‌برداری (c-FOS)، یک سایتوکاین (IL-2) و پروتئین‌های سطحی می‌باشند. این پروتئین‌ها در مقادیر کم بر روی سلول‌های T بکر بارز می‌شوند و توسط سیگنال‌های فعال‌کننده القاء می‌گردند. CTLA-4 و PD-1، ساعت‌ها یا ۲-۱ روز پس از فعال‌شدن اولیه القاء می‌شوند. کینتیک‌ها تخمینی می‌باشند و با توجه به طبیعت آنتی‌ژن، دوز آن، میزان دوام و نوع ادجوان تغییر می‌کنند. **B.** اعمال اصلی مولکول‌های سطحی منتخب نشان داده شده است و در متن شرح داده شده است. CD40L، لیگاند CD40؛ IL-2R، پذیرنده IL-2.

تولید IL-2 سریع و گذرا است به طوری که تولید آن در عرض ۲-۱ ساعت پس از شناسایی آنتی‌ژن آغاز می‌شود و میزان ترشح آن، در حدود ۱۲-۸ ساعت به حداکثر مقدار خود می‌رسد و در عرض ۲۴ ساعت کاهش می‌یابد. IL-2 ترشح شده یک گلیکوپروتئین ۱۷-۱۴ کیلودالتونی است که حاوی چهار مارپیچ ـα (α helices) می‌باشد (شکل ۹-۹). این ساختمان، مشخصهٔ خانواده سایتوکاین‌های چهار مارپیچ ـ α است که با پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I وارد واکنش می‌شوند (فصل ۷ را ببینید).

پذیرنده با میل ترکیبی زیاد IL-2 (High affinity)،



شکل ۹-۹. ساختار اینترلوکین ۲ و پذیرندهٔ آن. ساختار کریستالی اینترلوکین ۲ (IL-2) و پذیرندهٔ تریمریک آن نشان می‌دهد که چگونه سایتوکاین با سه زنجیرهٔ پذیرنده واکنش می‌دهد. ساختار کمپلکس چهار تایی IL-2 با پذیرنده‌های α β و γc آن.

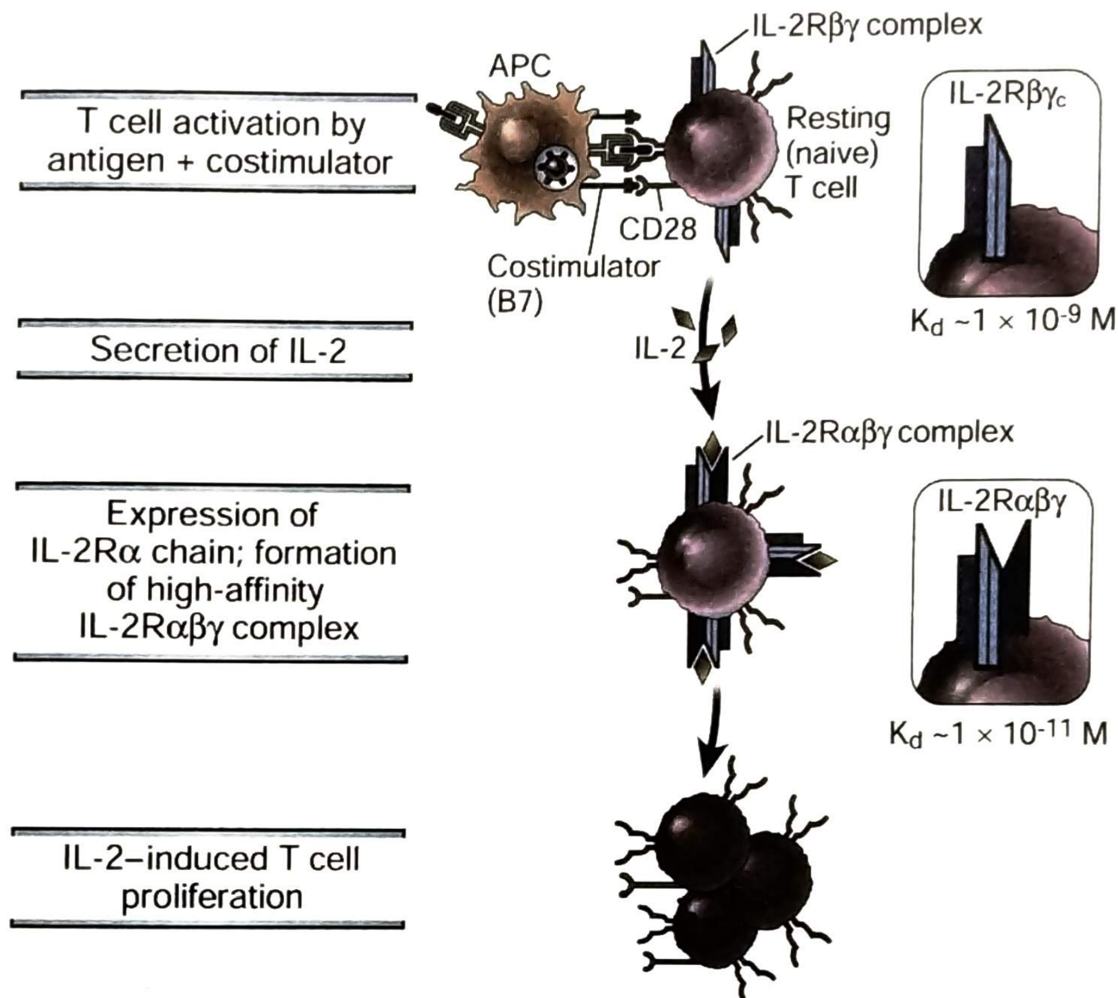
به صورت گذرا پس از فعال‌شدن سلول‌های T بکر و مجری بارز می‌شود؛ سلول‌های T تنظیمی همیشه این پذیرنده را بروز می‌دهند. پذیرندهٔ IL-2 (IL-2R) از سه پروتئین به نام‌های IL-2Rα (CD25)، IL-2/15Rβ (CD122) و γc (CD132) تشکیل شده است، که از طریق پیوندهای غیرکووالان به همدیگر متصل شده‌اند. از این سه زنجیره، فقط IL-2Rα مختص پذیرنده IL-2 می‌باشد. زنجیره β همچنین جزئی از پذیرنده IL-15 می‌باشد. زنجیره γ در پذیرنده تعدادی از سایتوکاین‌ها نظیر IL-4، IL-7، IL-9، IL-15 و IL-21 نیز وجود دارد و به همین دلیل زنجیره γ مشترک (γc) نامیده می‌شود. هر دو زنجیره‌های β و γc مسیرهای سیگنال‌رسانی signal transducers and (Janus kinase) -STAT activators of transcription) JAK را درگیر می‌کنند (فصل ۷ را ببینید). مجموعه‌های IL-2 R$\beta\gamma$c، به میزان کم بر سطح سلول‌های T در حال استراحت (و سلول‌های NK) بارز شده و با ثابت تفکیک (Kd) حدود 10^{-9}M به IL-2 متصل می‌شود (شکل ۱۰-۹).

به دنبال فعال‌شدن سلول‌های $T\,CD4^+$ و $T\,CD8^+$ بکر، بروز IL-2Rα و به میزان کمتر بروز IL-2Rβ افزایش می‌یابد. زنجیره α با مجموعه $\beta\gamma$c همراه شده و IL-2R کامل را شکل می‌دهد، مجموعه، IL-2R$\alpha\beta\gamma$c، که می‌تواند محکمتر و با ضریب تفکیک حدود 10^{-11}M به IL-2 متصل شود. تحریک رشد سلول‌های T فعال شده در همان غلظت پایین IL-2 رخ می‌دهد. به دلیل اینکه در پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی، IL-2 ترشحی و IL-2Rα هر دو تولید می‌شوند، سلول‌های T فعال شده توسط آنتی‌ژن، در مقایسه با سلول‌های ناظر که آنتی‌ژن را شناسایی نکرده‌اند، سلول‌هایی هستند که در پاسخ به سایتوکاین به میزان زیاد تکثیر می‌شوند. IL-2 که در پاسخ به تحریک آنتی‌ژنی تولید می‌شود، خود محرک القاء IL-2Rα می‌باشد و مکانیسمی فراهم می‌سازد تا پاسخ‌های سلول T خودشان را تقویت نمایند. سلول‌های T فعال شده IL-2Ra را به صورت گذرا به اندازه‌ای بارز می‌کنند که به فاکتور رشد پاسخ دهند و تکثیر شوند. **سلول‌های T تنظیمی $CD4^+$ کمپلکس کامل IL-2R را بارز کرده و برای حفظ آن به IL-2 نیاز دارند، همان طور که در بخش زیر و فصل ۱۵ بحث شده است.** تحریک مزمن سلول T منجر به ریزش IL-2Rα و افزایش سطوح IL-2Rα رها شده در سرم می‌شود که نشانه‌ای از تحریک آنتی‌ژنی شدید (نظیر رد حاد عضو پیوندی) می‌باشد.

اعمال *IL-2*

بیولوژی IL-2، جالب می‌باشد زیرا نقش‌های مهمی هم در پیشبرد و هم در کنترل پاسخ‌ها و اعمال سلول T ایفاء می‌نماید (شکل ۱۱-۹).

- ***IL-2 بقا، تکثیر و تمایز سلول‌های T فعال شده با آنتی‌ژن را تحریک می‌کند.*** IL-2 بقاء سلول‌ها را از طریق القای پروتئین ضد آپوپتوز BCL-2 افزایش می‌دهد. IL-2 موجب تحریک پیشرفت سیکل سلولی از طریق فعال‌کردن مسیر سیگنال‌رسانی mTOR (mechanistic target of rapamycin) (فصل ۷ را ببینید) می‌شود، که سنتز سیکلین‌ها را القا کرده و از طریق تجزیه مهار کننده سیکل سلولی یعنی p27 موجب برطرف نمودن بلوک سیکل سلولی می‌شود. به علاوه،



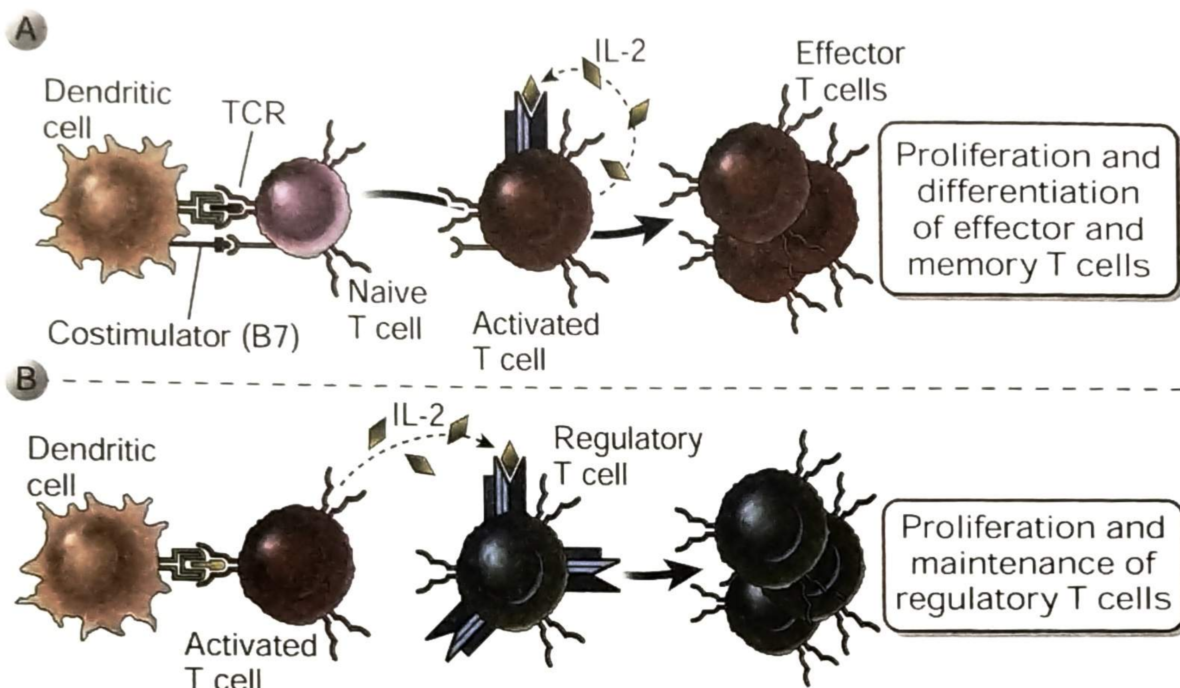
شکل ۱۰-۹. تنظیم بروز پذیرندهٔ اینترلوکین ۲. لنفوسیت‌های T در حال استراحت (بکر) مجموعه $IL\text{-}2R\beta\gamma c$ دارای میل پیوندی متوسط برای IL-2 را بروز می‌دهند. فعال‌شدن سلول‌های T توسط آنتی‌ژن، کمک محرک‌ها و خود IL-2 باعث بروز زنجیرهٔ $IL\text{-}2R\alpha$ (همچنین CD25 خوانده می‌شود) و مقادیر افزایش یافته مجموعه $IL\text{-}2R\alpha\beta\gamma c$ با میل پیوندی زیاد می‌شود.

IL-2، تولید سایتوکاین‌های اجرایی توسط سلول‌های T نظیر $IFN\text{-}\gamma$ و IL-4 را افزایش می‌دهد.

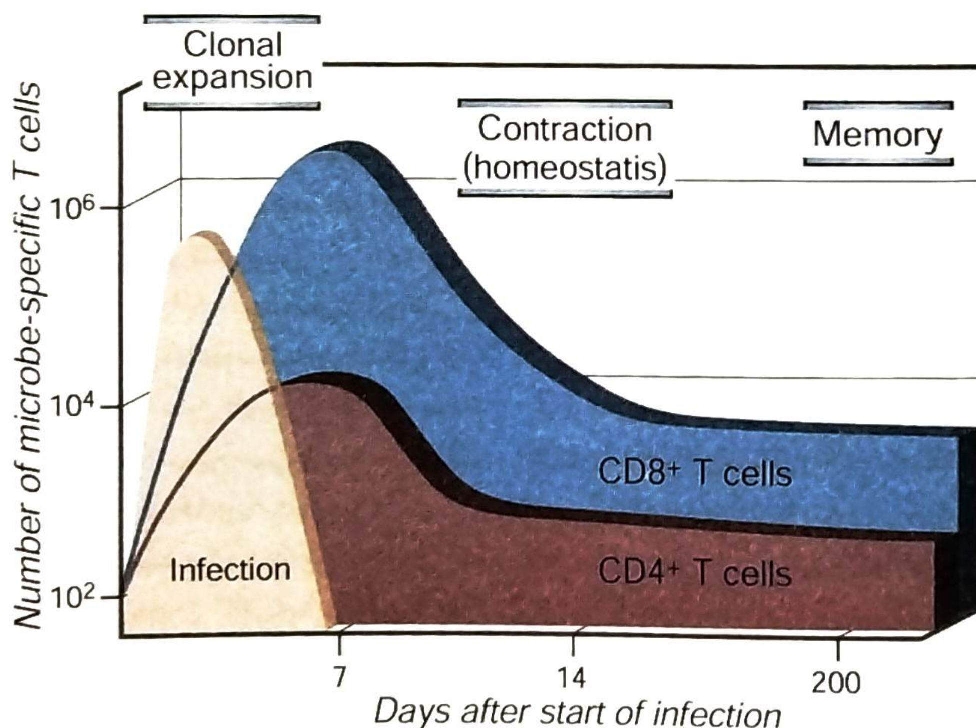
- ***IL-2 برای بقاء و عملکرد سلول‌های T تنظیمی مورد نیاز است***، که پاسخ‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خودی و سایر آنتی‌ژن‌ها را سرکوب می‌کنند. این سلول‌ها اساساً پذیرنده IL-2 را به طور کامل بارز می‌نمایند که شامل زنجیره α CD25 می‌باشد و نسبت به سلول‌های T فعال شده و مجری به IL-2 حساس‌تر هستند. ما این نقش IL-2 را با جزئیات بیشتر در فصل ۱۵ زمانی که ویژگی‌ها و اعمال سلول‌های T تنظیمی ذکر می‌شود، شرح خواهیم داد. یک ویژگی جالب از این عملکرد IL-2 این می‌باشد که سلول‌های T تنظیمی این سایتوکاین را تولید نمی‌کنند بلکه این سلول‌ها به IL-2 ساخته شده توسط سایر سلول‌های T پاسخ دهنده به آنتی‌ژن‌ها، وابسته می‌باشند (شکل ۱۱B-۹).

گسترش کلونی سلول‌های T

تکثیر سلول T در پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن توسط ترکیبی از سیگنال‌های ارسال شده از پذیرنده آنتی‌ژنی، کمک محرک‌ها و فاکتورهای رشد اتوکرین عمدتاً IL-2، میانجی‌گری می‌شود. گسترش کلونی‌های اختصاصی آنتی‌ژن که نتیجه این تکثیر است، جمعیت کوچک لنفوسیت‌های بکر اختصاصی آنتی‌ژن را به تعداد زیادی سلول‌های مورد نیاز برای حذف آنتی‌ژن، تبدیل می‌کند. پیش



شکل ۱۱-۹. اعمال بیولوژیک اینترلوکین ۲. **A.** اینترلوکین ۲ (IL-2) بقاء، تکثیر و تمایز لنفوسیت‌های T را تحریک می‌نماید و به عنوان یک فاکتور رشد اتوکرین عمل می‌کند، که منجر به تولید سلول‌های مجری و خاطره‌ای می‌شود. **B.** IL-2 همچنین بقای سلول‌های T تنظیمی را افزایش داده و توانایی عملکردی آنها را حفظ می‌نماید و در نتیجه پاسخ‌های ایمنی (برای مثال علیه آنتی‌ژن‌های خودی) را کنترل می‌کند.



شکل ۱۲-۹. گسترش کلونی سلول‌های T. تعداد سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ اختصاصی آنتی‌ژن‌های میکروبی و گسترش و کاهش سلول‌ها در طی پاسخ‌های ایمنی نشان داده شده است. تعداد سلول‌ها براساس مطالعاتی با استفاده از آنتی‌ژن‌های میکروبی و سایر آنتی‌ژن‌ها در موش‌های خالص به طور تقریبی می‌باشند (تعداد نسبی ارگانیسم‌های عفونی زنده در یک فرد با گذشت زمان به وسیله منحنی قهوه‌ای مایل به زرد که به تعداد سلول‌های T مرتبط نیست، نشان داده شده است).

از برخورد با آنتی‌ژن، تعداد سلول‌های T بکر که برای هر آنتی‌ژن ویژگی دارند، یک در 10^{6}–10^{5} لنفوسیت و یا کمتر می‌باشد. پس از برخورد با آنتی‌ژن میکروبی تعداد سلول‌های $T\ CD8^{+}$ اختصاصی همان میکروب به میزان ۱ در ۳ افزایش می‌یابد که نشانگر یک تکثیر بیش از ۵۰,۰۰۰ برابری سلول‌های $T\ CD8^{+}$ اختصاصی آنتی‌ژن می‌باشد. تعداد سلول‌های $CD4^{+}$ اختصاصی تا ۱ در ۱۰۰ لنفوسیت $CD4^{+}$ یا یک تکثیر ۱۰۰۰ برابری افزایش می‌یابد (شکل ۱۲–۹). مطالعات انجام شده در موش‌ها نشان داد که این گسترش غیرمنتظره جمعیت اختصاصی آنتی‌ژن در برخی از عفونت‌های حاد ویروسی و به طور قابل توجهی در عرض یک هفته پس از عفونت رخ می‌دهد. یافتهٔ قابل توجه دیگر این بود که در این گسترش کلونی بسیار وسیع کلون‌های ویژه آنتی‌ژن، سلول‌های T ناظر (bystander) که اختصاصی ویروس نبودند، تکثیر نیافتند. گسترش سلول‌های T اختصاصی ویروس اپشتاین بار و ویروس نقص ایمنی انسان در افراد آلوده به صورت حاد، نیز به این میزان مشاهده می‌شود.

تمایز سلول‌های T فعال شده به سلول‌های مجری

بسیاری از اخلاف (progeny) سلول‌های تحریک شده با آنتی‌ژن به سلول‌های مجری تمایز می‌یابند. همان‌طور که به طور خلاصه در این فصل ذکر شد، سلول‌های مجری رده $CD4^{+}$ ملکول‌های سطحی را بارز کرده و سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که سایر سلول‌ها (لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها و DCها) را فعال می‌نمایند. سلول‌های $T\ CD4^{+}$ بکر عمدتاً پس از فعال‌شدن، IL-2 ترشح می‌کنند، در حالی که سلول‌های $T\ CD4^{+}$ مجری قادر به تولید تعداد زیاد و متنوعی از سایتوکاین‌ها هستند که عملکردهای بیولوژیک متعددی دارند. سلول‌های مجری $CD8^{+}$ سایتوتوکسیک بوده و سلول‌های آلوده را می‌کشند. به دلیل وجود تفاوت‌های مهم در سلول‌های مجری رده $CD4^{+}$ و $CD8^{+}$، تکامل و عملکردهای آنها را به طور جداگانه در فصول ۱۰ و ۱۱ شرح خواهیم داد.

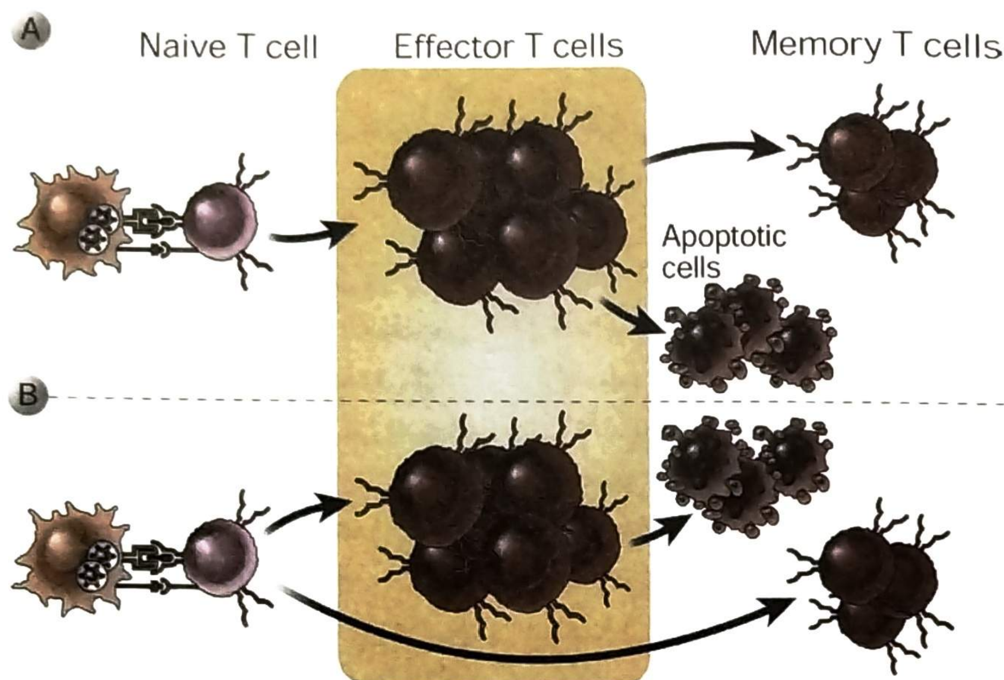
تکامل و ویژگی‌های سلول‌های T خاطره‌ای

پاسخ‌های ایمنی با واسطهٔ سلول T به یک آنتی‌ژن معمولاً منجر به تولید سلول‌های T خاطره‌ای اختصاصی آنتی‌ژن می‌شوند که ممکن است برای سال‌ها و حتی در تمام طول عمر باقی بمانند. سلول‌های خاطره‌ای دفاع مؤثر علیه پاتوژن‌هایی که در محیط شایع می‌باشند و بدن با آنها به طور مکرر مواجه می‌شود، فراهم می‌سازند. علی‌رغم اهمیت خاطره ایمنی، پرسش‌های اساسی بسیاری در مورد تولید و حفظ سلول‌های خاطره‌ای هنوز بی‌پاسخ مانده است.

سلول‌های خاطره‌ای ممکن است از سلول‌های مجری در طی یک مسیر خطی تکامل پیدا می‌کنند یا این که جمعیت‌های مجری و خاطره‌ای تمایز انشعاب‌پذیری را پی می‌گیرند و دارای دو سرنوشت مختلف از لنفوسیت‌های فعال شده توسط آنتی‌ژن و سایر محرک‌ها می‌باشند (شکل ۱۳–۹). مکانیسم‌هایی که تعیین می‌کند یک سلول T منفرد تحریک شده با آنتی‌ژن، به یک سلول T مجری با طول عمر کوتاه تبدیل شود یا وارد مخزن سلول خاطره‌ای با طول عمر طولانی شود، ثابت نشده است. با این حال، با کاهش یافتن (contract) سلول‌های T مجری، مخزن کوچکی از سلول‌های مجری پیش‌ساز خاطره که غالباً memory) (precursor effector cells یا MPECs نامیده می‌شوند، ایجاد شده که جمعیت‌های خاطره‌ای عمدتاً از آنها ایجاد می‌شوند. سیگنال‌هایی که تکامل سلول‌های خاطره‌ای را پیش می‌برد، به طور کامل شناخته نشده است. این سیگنال‌ها ممکن است شامل قدرت تحریک TCR، سطح کمک تحریکی، محیط سایتوکاینی و سایر موارد باشد. هیچ فاکتور نسخه‌برداری واحدی تعیین نمی‌کند که یک سلول T تحریک شده توسط آنتی‌ژن، به یک سلول مجری نهایی و یا یک سلول خاطره‌ای تبدیل شود؛ بلکه این انتخاب ممکن است به وسیله تفاوت‌های کمی در فاکتورهای نسخه‌برداری متعدد و برنامه‌ریزی مجدد اپی‌ژنتیکی، کنترل شود.

خصوصیات سلول‌های T خاطره‌ای

ویژگی‌های مشخص‌کننده سلول‌های خاطره‌ای شامل توانایی بقاء برای دوره‌های طولانی پس از حذف آنتی‌ژن و ایجاد پاسخ‌های وسیع‌تر و سریع‌تر به آنتی‌ژن



شکل ۱۳-۹. تکامل سلول‌های T خاطره‌ای. در پاسخ به آنتی‌ژن و کمک محرک، سلول‌های T بکر به سلول‌های مجری و خاطره‌ای تمایز می‌یابند. **A.** براساس مدل خطی تمایز سلول T خاطره‌ای، بیشتر سلول‌های مجری می‌میرند و برخی از آنها که زنده مانده‌اند به جمعیت خاطره‌ای تکامل پیدا می‌نمایند. **B.** براساس مدل شاخه‌ای تمایز، سلول‌های مجری و خاطره‌ای، سرنوشت‌های متفاوت سلول‌های T فعال شده می‌باشند.

در مقایسه با سلول‌های بکر می‌باشد. بسیاری از ویژگی‌های سلولهای خاطره شامل این خصوصیات می‌باشد.

- ***سلول‌های خاطره میزان افزایش یافته‌ای از پروتئین‌های ضد آپوپتوزی را بیان می‌کنند، که می‌تواند مسئول بقای طولانی مدت آنها باشد.*** در حالی که سلول‌های بکر برای هفته‌ها یا ماه‌ها زنده می‌مانند و توسط سلول‌های بالغ که در تیموس تکامل می‌یابند، جایگزین می‌شوند، سلول‌های T خاطره‌ای سال‌ها زنده باقی می‌مانند. بنابراین همان‌طور که سن انسان بالا می‌رود و در محیط اطراف خود به طور دائم با عوامل عفونی مواجه می‌شود و به آنها پاسخ می‌دهد، نسبت سلول‌های خاطره‌ای القاء شده توسط این میکروب‌ها نیز در مقایسه با سلول‌های بکر به طور پیش‌رونده‌ای افزایش می‌یابد. در افراد با سن بیش از ۵۰ سال، نیم یا بیشتر از نیمی از سلول‌های T در گردش، سلول‌های خاطره‌ای می‌باشند (شکل ۱۲-۲ را ببینید). پروتئین‌های ضد آپوپتوز که بقای سلول خاطره را القاء می‌کنند شامل BCL-2 و $BCL\text{-}X_L$ می‌باشند، که آپوپتوز القا شده به واسطه کمبود سیگنال‌های بقاء را، مسدود می‌کنند (شکل ۱۰-۱۵ را ببینید). حضور این پروتئین‌ها به سلول‌های خاطره اجازه می‌دهد که حتی پس از حذف شدن آنتی‌ژن و فروکش کردن پاسخ‌های ایمنی ذاتی، زمانی که محرک بقا و تکثیر سلول T مجری دیگر وجود ندارند، بقا یابند.
- ***سلول‌های خاطره نسبت به سلول‌های بکر اختصاصی برای آنتی‌ژن مشابه سریع‌تر به تحریک آنتی‌ژنی پاسخ می‌دهند.*** برای مثال مطالعات بر روی موش‌ها، نشان داد که سلول‌های T بکر در پاسخ به آنتی‌ژن در عرض ۵ تا ۷ روز، به سلول‌های مجری تمایز پیدا می‌کنند، اما سلول‌های خاطره‌ای در عرض ۱ تا ۳ روز، عملکردهای اجرایی را کسب می‌نمایند (شکل ۲-۱ را ببینید). این یکی از علت‌هایی است که چرا پاسخ‌های ثانویه به مواجهه با آنتی‌ژن، سریع‌تر از پاسخ‌های اولیه هستند. یک توضیح احتمالی برای این پاسخ سریع این است که، لوکوس ژنی سایتوکاین‌ها و مولکول‌های

عـملکردی دیگـر در سـلول‌های خـاطره‌ای، بـه دلیـل تغییرات متیلاسیون و استیلاسیون هیستون‌ها، بـه طـور ثابت در یک وضعیت در دسترس قـرار مـی‌گیرند. ایـن تغییرات اپی‌ژنتیکی، پاسخ سریع به آنـتی‌ژن را بـاعث می‌شوند.

- ***تعداد سلول‌های T خاطره‌ای اختصاصی بـرای هـر آنتی‌ژن بیش از تعداد سـلول‌های بکـر اختصاصی برای همان آنتی‌ژن می‌باشد.*** همانطور که پیش از این بحث شد، تکثیر منجر به یک گسترش کلونی وسیع در همهٔ پاسخ‌های ایمنی آداپتیو می‌شود و سلول‌های خاطره که از کلون گسترش یافته باقی مـانده‌انـد، ۱۰ تـا ۱۰۰ مرتبه بیش از سلول‌های بکر قبل از مواجهه با آنتی‌ژن می‌باشد. افزایش اندازهٔ کلون، یک دلیـل ایـن مـوضوع است که مواجهه با آنتی‌ژن در یک فرد قبلاً ایمونیزه شده یک پاسخ بزرگ‌تر در مقایسه با ایمن‌سازی اولیه در یک فرد بکر ایجاد می‌کند.
- ***سلول‌های خـاطره قـادرند بـه بـافت‌های مـحیطی مهاجرت کرده و به آنتی‌ژن‌ها در این مکان‌ها پاسخ دهند.*** همان طور که در فصل ۳ بحث شد، سلول‌های T بکر ترجیحاً به اندام‌های لنفاوی ثانویه یعنی جایی که آنها بـرای اولیـن بـار بـه آنـتی‌ژن‌ها پـاسخ مـی‌دهند، مهاجرت می‌کنند، اما سلول‌های خاطره تـقریباً بـه هـر بافتی می‌توانند مهاجرت کنند. این تـفاوت‌ها بـه بـروز متفاوت مولکول‌های چسبندگی و پذیرنده‌های کموکاینی مربوط می‌شود. به علاوه سلول‌های خـاطره نسبت بـه سلول‌های بکر وابستگی کـمتری بـه کـمک تـحریکی دارنـد، کـه بـه سـلول‌های خـاطره اجازه مـی‌دهد بـه آنتی‌ژن‌های عرضه شده با انواع وسیعی از APCهـا در بافت‌های محیطی پاسخ بدهند؛ در مقابل، همان طور که پیشتر بیان شد، سلول‌های T بکـر وابسـته بـه عـرضه آنتی‌ژن به وسیله DCهای بالغ در انـدام‌هـای لـنفاوی ثانویه می‌باشند.
- ***سلول‌های خاطره‌ای تکثیر آهسته‌ای انجام می‌دهند و این تـوانـایی خـود تـجدیدشوندگی (self-renew) باعث عمر طولانی مخزن خاطره‌ای می‌شود.*** چرخه سلولی این سـلول‌ها تـوسط سـایتوکاین‌ها پـیش بـرده می‌شود. به دلیل توانایی خود تجدیدشوندگی، سلول‌های خاطره‌ای شبیه سلول‌های بنیادی می‌باشند. اگرچه آنها بـرای مـدت طـولانی زنـده مـی‌مانند، امـا سـلول‌های خاطره‌ای از نظر عملکرد غیرفعال هستند و جهت تبدیل به سلول‌های مجری عملکردی، باید دوباره بـه وسـیله آنتی‌ژن تحریک شوند.
- ***حفظ سلول‌های خاطره‌ای وابسته بـه سـایتوکاین‌ها امـا بـی‌نیاز از شـناسایی آنـتی‌ژن مـی‌باشد.*** بـا اهـمیت‌ترین سـایتوکاین جـهت حـفظ سـلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ خـاطره‌ای، IL-7 مـی‌باشد کـه همچنین نقش کلیدی در تکامل اولیه لنفوسیت (فصل ۸ را ببینید) و در بقاء سلول‌های T بکر (فصل ۲ را ببینید) ایفاء می‌کند. همان‌طور کـه پـیش‌بینی مـی‌شود، بـیان افـزایش یـافته پـذیرندهٔ IL-7 (CD127) مشـخصه سلول‌های T خاطره‌ای می‌باشد. سـلول‌های $CD8^+$ T خاطره‌ای همچنین وابسته به سایتوکاین IL-15 جـهت بـقای خـودشان مـی‌باشند. IL-7 و IL-15 بـروز پروتئین‌های ضدآپوپتوز را القاء و تکثیر در سطح پائین را تحریک می‌نمایند و هـر دو سـایتوکاین، جـمعیت‌های سلول‌های T خاطره‌ای را برای دوره‌های زمانی طولانی مدت حفظ می‌کنند. توانایی سلول‌های خاطره‌ای به بقا بـدون شـناسایی آنـتی‌ژن تـوسط آزمـایش‌هایی در موش‌هایی که پذیرنده‌های آنتی‌ژنی آنها پس از تکامل لنفوسیت‌های بالغ به‌صورت ژنتیکی حذف شده‌اند، ثابت شده است. در این موش‌ها، تعداد لنفوسیت‌های بکر به سرعت کاهش می‌یابد، اما سلول‌های خـاطره‌ای حـفظ می‌شوند.

بـه نـظر مـی‌رسد کـه قـابل اطـمینان‌ترین مـارکرهای فنوتیپی سلول‌های T خاطره‌ای، بروز سطحی پذیرنده IL-7 و یک پروتئین با عملکرد نامشخص بـه نـام CD27 و عـدم حضور مارکرهای سلول‌های T بکر و سلول‌های T اخیراً فعال شـده مـی‌باشد (جـدول ۵-۲، را بـبینید). در انـسان اکـثر سلول‌های T بکـر ایـزوفرم KD-۲۰۰ از مـولکول سـطحی CD45 تحت عنوان («restricted A») CD45RA و اکثر سلول‌های T خاطره‌ای یک ایزوفرم KD-۱۸۰ از CD45 را بارز می‌نمایند که CD45RO نـامیده مـی‌شود (فـصل ۲ را ببینید).

سلول‌های T خاطره‌ای $CD4^+$ و $CD8^+$، هر دو هتروژن می‌باشند و بر اساس خصوصیات لانه‌گزینی homing و اعمال به زیررده‌هایی تقسیم می‌شوند. سه زیررده اصلی از سلول‌های T خاطره‌ای شناخته شده‌اند.

- **سلول‌های T خاطره‌ای مرکزی** (T_{CM}) پذیرندهٔ کموکاینی CCR7 و مولکول چسبندگی سلکتین ـ L را بارز و عمدتاً در غدد لنفاوی لانه‌گزینی می‌نمایند. این سلول‌ها ظرفیت محدودی جهت انجام اعمال اجرایی در زمان مواجهه با آنتی‌ژن دارند، اما دچار پاسخ‌های تکثیری سریع می‌شوند و تعداد زیادی سلول‌های اجرایی در پی برخورد با آنتی‌ژن تولید می‌نمایند. آنها مخزنی از سلول‌های خاطره‌ای فراهم می‌کنند که می‌توانند به برخورد با آنتی‌ژن پاسخ داده و به سلول‌های اجرایی تکامل یابند.
- از طرف دیگر **سلول‌های T خاطره‌ای مجری** (T_{CM})، CCR7 یا سلکتین ـ L را بارز نمی‌کنند و در جایگاه‌های محیطی به خصوص بافت‌های مخاطی لانه‌گزینی می‌نمایند. در پی تحریک آنتی‌ژنی، سلول‌های T_{EM} به سرعت سایتوکاین‌های مؤثری همچون IFN-γ تولید می‌کنند یا سیتوتوکسیک می‌شوند، اما این سلول‌ها تکثیر زیادی انجام نمی‌دهند. بنابراین این زیررده اجرایی جهت پاسخ سریع در مواجهه با یک میکروب آماده می‌باشند، اما حذف کامل عفونت همچنین نیازمند تعداد زیادی سلول‌های مجری تولید شده از مخزن سلول‌های T خاطره‌ای مرکزی می‌باشد. یک زیررده از سلول‌های T_{EM} در انسان‌ها، ایزوفرم CD45RA را که از ویژگی‌های سلول‌های T بکر است، بارز می‌نمایند. این جمعیت، سلول‌های T effector memory TEMRA) RA^+) نامیده می‌شوند و اینکه آیا ویژگی‌های عملکردی منحصر به فرد دارند یا خیر، مشخص نشده است.
- **سلول‌های خاطره‌ای مقیم بافت** (T_{RM}) در بافت‌های غیرلنفوئیدی متنوعی حضور دارند، در خون گردش نمی‌کنند، و ممکن است دفاع سریعی را علیه میکروب‌ها در بافت‌ها فراهم کنند. بیشتر این سلول‌ها سطوح بالایی از CD69 را بارز می‌کنند، مولکولی که بروز S1PR1 را کاهش می‌دهد (فصل ۳ را ببینید). در نتیجه، این سلول‌ها به غلظت بالای S1P در لنف و خون، پاسخ نداده و در بافت‌ها می‌مانند. چهارمین جمعیت از سلول‌های T خاطره‌ای که **سلول‌های T خاطره‌ای محیطی** (T_{PM}) نامیده می‌شوند، توصیف شده‌اند. این سلول‌ها سهم مهمی در پاسخ‌های ثانویه در بافت‌ها دارند و برخلاف سلول‌های T_{RM}، قادر به حرکت بین گردش خون و بافت‌ها هستند.

سلول‌های T خاطره‌ای همچنین از لحاظ الگوی سایتوکاینی هتروژن می‌باشند. برای نمونه برخی سلول‌های T خاطره‌ای $CD4^+$ از سلول‌های T فعال‌شده‌ای که هنوز به فنوتیپ‌های Th1، Th2 یا Th17 متعهد نشده‌اند، مشتق می‌شوند (در فصل ۱۰ شرح داده شده است) و زمانی که در مواجهه با آنتی‌ژن و سایتوکاین‌ها مجدداً فعال می‌شوند، می‌توانند به هر یک از این زیررده‌ها متمایز شوند. سایر سلول‌های T خاطره‌ای از سلول‌های مجری Th1، Th2 یا Th17 تمایز یافته، مشتق می‌شوند و الگوی سایتوکاینی مربوطه را در پی فعال‌شدن مجدد حفظ می‌کنند.

کاهش پاسخ‌های سلول T

حذف آنتی‌ژن باعث تضعیف پاسخ‌های سلول T می‌شود و این کاهش مسئول حفظ هموستاز در سیستم ایمنی می‌باشد. چندین مکانیسم جهت کاهش پاسخ در نظر گرفته می‌شود.

- **مرگ سلولی (Cell death)**. زمانی که آنتی‌ژن حذف می‌شود و پاسخ ایمنی ذاتی همراه با مواجهه آنتی‌ژن کاهش می‌یابد، سیگنال‌هایی که به طور طبیعی لنفوسیت‌های فعال را زنده و در حال تکثیر نگه می‌دارد، دیگر حضور ندارند. همان‌طور که قبلاً اشاره شد تحریک کمکی و فاکتورهای رشد همچون IL-2 بروز پروتئین‌های ضدآپوپتوز BCL-2 و $BCL\text{-}X_L$ را در لنفوسیت‌های فعال تحریک می‌کنند و این پروتئین‌ها سلول‌ها را زنده نگه می‌دارند. به محض آنکه سطح تحریک کمکی و مقدار IL-2 در دسترس کاهش می‌یابد، مقادیر پروتئین‌های ضدآپوپتوز در سلول‌ها افت می‌نماید. در همان زمان، محرومیت از فاکتور رشد

حس‌گرهای استرس سلولی (همچون BH3-only protein BIM) را فعال می‌نماید که باعث آغاز مسیر میتوکندری آپوپتوز می‌شود که دیگر توسط پروتئین‌های ضدآپوپتوز مهار نمی‌شود (شکل ۱۰-۱۵ را ببینید). نتیجهٔ نهایی این تغییرات آن است که اکثر سلول‌هایی که در پی فعال‌شدن تولید شده بودند، می‌میرند و تولید سلول‌هایی که به تازگی فعال شده‌اند، کاهش می‌یابد، بنابراین مخزن لنفوسیت‌های فعال شده با آنتی‌ژن محدود می‌شود.

- **مهار فعال‌شدن سلول T (Inhibition of T cell activation).** تعدادی از مکانیسم‌ها، پاسخ‌های سلول T را پس از شروع، مهار می‌کنند. این مکانیسم‌ها احتمالاً در کاهش فیزیولوژیکی پاسخ‌های ایمنی به پاتوژن‌ها شرکت می‌کنند و همچنین در حفظ تحمل به خود حائز اهمیت هستند.
    - **سیگنال‌های فعال کننده کاهش یافته.** چندین آنزیم درون سلولی جهت محدودکردن طول مدت یا بزرگی پاسخ‌های فعال‌شدن سلول T عمل می‌کنند. این موارد فسفاتازهایی مانند SHP-1، SHP-2 و SHIP که سوبستراهای سیگنال‌رسانی را دفسفریله می‌کنند، و لیگازهای یوبیکوئیتین E3 مثل CBL-b که واسطه‌های سیگنال‌رسانی فعال شده را تخریب می‌کنند، شامل می‌شوند (**فصل ۷** را ببینید). این آنزیم‌ها ممکن است پس از درگیرشدن مسیرهای TCR و کمک تحریکی، فعال شوند.
    - **درگیرشدن مولکول‌های مهاری سطح سلول.** همان‌طور که پیشتر ذکر شد، PD-1 و CTLA-4 بر سطح لنفوسیت‌های فعال شده بارز می‌شوند و هر دو احتمالاً در جهت محدود کردن فعال‌شدن ادامه‌دار سلول، عمل می‌کنند. افزایش بیان CTLA-4 بر سطح سلول‌های T که اخیراً فعال شده‌اند، احتمالاً در درجه اول در رقابت با CD28 برای پروتئین‌های B7، فعال‌شدن سلول‌های T را در غدد لنفاوی مهار کرده و بنابراین از ایجاد سلول‌های مجری و خاطره‌ای جلوگیری می‌کند. PD-1 در هر دو سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ T فعال شده، القا می‌شود. عملکرد مهاری آن به بهترین شکل در مبحث مهار سلول‌های $CD8^+$ T قبلاً فعال شده در بافت‌های محیطی، قابل فهم می‌باشد. مشخص نیست که آیا این عوامل کمک مهاری کلیه پاسخ‌های سلول T و یا عمدتاً پاسخ‌های علیه آنتی‌ژن‌های گزینش شده را تنظیم می‌کنند (به عنوان مثال، برای PD-1، برخی ویروس‌ها، تومورها و آنتی‌ژن‌های خودی (**فصل ۱۵** را ببینید).
    - **سلول‌های T تنظیمی.** بیشتر پاسخ‌های ایمنی که سلول‌های T مجری در آنها فعال می‌شوند، با تکامل و فعال‌شدن سلول‌های T تنظیمی همراه هستند. سلول‌های T تنظیمی جهت مهار پاسخ‌های سلول T به چندین روش از جمله تعامل CTLA-4 بر سطح آنها با B7 بر سطح APCها، عمل می‌کنند (همان‌طور که در **فصل ۱۵** بیشتر بحث شده است). سلول‌های T تنظیمی ایمونوپاتولوژی را طی عفونت محدود کرده و خودایمنی و آلرژی را نیز سرکوب می‌کنند.

خلاصه

- پاسخ‌های سلول T از طریق سیگنال‌های تولید شده در اثر شناسایی کمپلکس‌های پپتید ـ MHC موجود بر سطح سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APCها) توسط پذیرنده سطح سلول T (TCR) و از طریق سیگنال‌های فراهم شده توسط کمک محرک‌های بارزشده به صورت همزمان بر سطح APC ها آغاز می‌شود.
- شناخته‌شده‌ترین کمک محرک‌ها، اعضاء خانوادهٔ B7 می‌باشند که توسط پذیرنده‌های خانوادهٔ CD28 بارز شده روی سلول‌های T شناسایی می‌شوند. بروز کمک محرک‌های B7 روی APC ها از طریق مواجهه با میکروب‌ها افزایش می‌یابد که مکانیسمی جهت تولید پاسخ‌های مطلوب علیه پاتوژن‌های عفونی فراهم می‌نماید. برخی اعضاء خانواده CD28 پاسخ‌های سلول T را مهار می‌کند و پیامد شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول T، از طریق تعادل بین اشغال پذیرنده‌های فعال کننده و مهاری این خانواده تعیین می‌شود.
- پاسخ‌های سلول T به آنتی‌ژن و کمک محرک‌ها شامل

تغییرات در بروز مولکول‌های سطحی، سنتز سایتوکاین‌ها و پذیرنده‌های سایتوکاینی، تکثیر سلولی و تمایز به سلول‌های مجری و خاطره‌ای می‌باشند.

- مولکول‌های سطحی که بروز آنها در پی فعال‌شدن سلول‌های T القاء می‌شوند شامل پروتئین‌های دخیل در نگهداری سلول‌های T در اندام‌های لنفاوی، سایتوکاین‌ها و پذیرنده‌های سایتوکاینی، مولکول‌های اجرایی و تنظیمی و مولکول‌های مؤثر در مهاجرت سلول‌های T می‌باشند.
- در زمان کوتاهی پس از فعال‌شدن، سلول‌های T سایتوکاین اینترلوکین ۲ (IL-2) را تولید و مقادیر بالایی پذیرنده عملکردی IL-2 را بارز می‌نمایند. Il-2 تکثیر سلول‌ها را پیش می‌برد که می‌تواند باعث گسترش قابل توجه کلون‌های اختصاصی آنتی‌ژن شود.
- برخی از سلول‌های T فعال‌شده به سلول‌های خاطره‌ای تمایز می‌یابند که برای مدت زمان طولانی زنده می‌مانند و به سرعت در برخورد با آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند. حفظ سلول‌های خاطره‌ای وابسته به سایتوکاین‌هایی همچون IL-7 می‌باشد که بروز پروتئین‌های ضدآپوپتوز را القاء و چرخهٔ سلولی را تا حدودی تحریک می‌نماید. سلول‌های خاطره‌ای ناهمگون و متشکل از جمعیت‌هایی می‌باشند که از نظر خصوصیات مهاجرتی و پاسخ‌های عملکردی متفاوت می‌باشند.
- پاسخ‌های سلول T پس از حذف آنتی‌ژن کاهش می‌یابد، بنابراین سیستم را به حالت استراحت باز می‌گرداند. این کاهش به این دلیل است که سیگنال‌های فعال‌شدن دائم لنفوسیت‌ها حذف می‌گردند و نیز به علت مکانیسم‌های مهاری متنوع می‌باشد.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

T Cell Activation

Buchholz VR, Schumacher TN, Busch DH. T cell fate at the single-cell level. *Annu Rev Immunol*. 2016;34:65–92.

Chapman NM, Boothby MR, Chi H. Metabolic coordination of T cell quiescence and activation. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:55–70.

Grossman Z, Paul WE. Dynamic tuning of lymphocytes: physiological basis, mechanisms, and function. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:677–713.

Huppa JB, Davis MM. The interdisciplinary science of T-cell recognition. *Adv Immunol*. 2013;119:1–50.

Iwasaki A, Medzhitov R. Control of adaptive immunity by the innate immune system. *Nat Immunol*. 2015;16:343–353.

Jenkins MK, Moon JJ. The role of naive T cell precursor frequency and recruitment in dictating immune response magnitude. *J Immunol*. 2012;188:4135–4140.

Kumar BV, Connors TJ, Farber DL. Human T cell development, localization, and function throughout Life. *Immunity*. 2018;48:202–213.

Malissen B, Bongrand P. Early T cell activation: integrating biochemical, structural, and biophysical cues. *Annu Rev Immunol*. 2015;33:539–561.

Costimulation: B7, CD28, and More

Attanasio J, Wherry EJ. Costimulatory and coinhibitory receptor pathways in infectious disease. *Immunity*. 2016;44:1052–1068.

*Bretscher P, Cohn M. A theory of self-nonself discrimination. *Science*. 1970;169:1042–1049. *(The two-signal model for lymphocyte activation.)*

Chen L, Flies DB. Molecular mechanisms of T cell co-stimulation and co-inhibition. *Nat Rev Immunol*. 2013;13:227–242.

Esensten JH, Helou YA, Chopra G, et al. CD28 Costimulation: from mechanism to therapy. *Immunity*. 2016;44:973–988.

Linsley PS, Clark EA, Ledbetter JA. T-cell antigen CD28 mediates adhesion with B cells by interacting with activation antigen B7/BB-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87:5031–5035.

*Martin PJ, Ledbetter JA, Morishita Y, et al. A 44 kilodalton cell surface homodimer regulates interleukin 2 production by activated human T lymphocytes. *J Immunol*. 1986;136:3282–3287; and Weiss A, Manger B, Imboden J. Synergy between the T3/antigen receptor complex and Tp44 in the activation of human T cells. *J Immunol*. 1986;137:819–825. *(The two virtually contemporaneous publications that demonstrated that CD28 provided the second signal for T cell activation.)*

Muller J, Baeyens A, Dustin ML. Tumor necrosis factor receptor superfamily in T cell priming and effector function. *Adv Immunol*. 2018;140:21–57.

van den Broek T, Borghans JAM, van Wijk F. The full spectrum of human naive T cells. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:363–373.

Ward-Kavanagh LK, Lin WW, Sedy JR, Ware CF. The TNF receptor superfamily in co-stimulating and co-inhibitory responses. *Immunity*. 2016;44:1005–1019.

T Cell Cytokines

Abbas AK, Trotta E, Simeonov DR, et al. Revisiting IL-2: biology and therapeutic prospects. *Sci Immunol*. 2018;3:eaat1492.

Boyman O, Sprent J. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nat Rev Immunol.* 2012;12:180–190.

Calvo V, Izquierdo M. Imaging polarized secretory traffic at the immune synapse in living T lymphocytes. *Front Immunol.* 2018;9:684.

*Morgan DA, Ruscetti FW, Gallo RC. Selective in vitro growth of T lymphocytes from normal human bone marrows. *Science.* 1976;193:1007-1008; and Gillis S, Smith KA. Long-term culture of tumor-specific cytotoxic T cells. *Nature.* 1977;268:154-156. *(The discovery of a soluble "factor" that stimulated the proliferation of T lymphocytes, subsequently purified and named IL-2.)*

Ross SH, Cantrell DA. Signaling and function of interleukin-2 in T lymphocytes. *Annu Rev Immunol.* 2018;36:411–433.

Spolski R, Li P, Leonard WJ. Biology and regulation of IL-2: from molecular mechanisms to human therapy. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:648–659.

Memory T Cells

Carbone FR. Tissue-resident memory T cells and fixed immune surveillance in nonlymphoid organs. *J Immunol.* 2015;195:17–22.

Chen Y, Zander R, Khatun A, et al. Transcriptional and epigenetic regulation of effector and memory CD8 T cell differentiation. *Front Immunol.* 2018;9:2826.

Farber DL, Netea MG, Radbruch A, et al. Immunological memory: lessons from the past and a look to the future. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:124–128.

Morris SE, Farber DL, Yates AJ. Tissue-resident memory T cells in mice and humans: towards a quantitative ecology. *J Immunol.* 2019;203:2561–2569.

Mueller SN, Mackay LK. Tissue-resident memory T cells: local specialists in immune defence. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:79–89.

Nguyen QP, Deng TZ, Witherden DA, Goldrath AW. Origins of $CD4^+$ circulating and tissue-resident memory T-cells. *Immunology.* 2019;157:3–12.

Omilusik KD, Goldrath AW. Remembering to remember: T cell memory maintenance and plasticity. *Curr Opin Immunol.* 2019;58:89–97.

Pace L, Amigorena S. Epigenetics of T cell fate decision. *Curr Opin Immunol.* 2020;63:43–50.

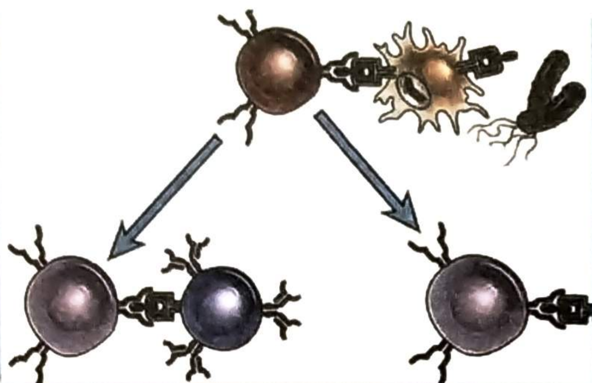
Rosato PC, Wijeyesinghe S, Stolley JM, Masopust D. Integrating resident memory into T cell differentiation models. *Curr Opin Immunol.* 2020;63:35–42.

*Sallusto F, Lenig D, Forster R, et al. Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature.* 1999;401:708–712. *(The identification of central and effector memory T cells in humans, opening the way to studies of memory cell heterogeneity.)*

Szabo PA, Miron M, Farber DL. Location, location, location: tissue resident memory T cells in mice and humans. *Sci Immunol.* 2019;4(34):eaas9673.

فصل ۱۰





تمایز و عملکرد سلول‌های T مجری $CD4^+$

دفاع علیه میکروب‌ها، با واسطه سلول‌های T، **ایمنی وابسته به سلول (Cell-mediated immunity)** نامیده می‌شود. سلول‌های Tدر محافظت علیه پاتوژن‌های داخل سلولی و خارج سلولی و همچنین همکاری در از بین بردن سلول‌های توموری، نقش دارند. از نظر تاریخی، ایمونولوژیست‌ها ایمنی آداپتیو را به ایمنی هومورال و ایمنی سلولی تقسیم کردند؛ که (در آزمایشات حیوانی) ایمنی هومورال را می‌توان از طریق آنتی‌بادی‌ها، از دهنده ایمن شده (Immunized) به میزبانی که با آنتی‌ژن تماس نداشته (naive host)، انتقال داد، در صورتی که ایمنی وابسته به سلول را نه از طریق آنتی‌بادی‌ها بلکه به وسیله لنفوسیت‌های T منتقل می‌شود. ایمنی هومورال میکروب‌های خارج سلولی و سمومی را خنثی کرده و از بین می‌برد که برای آنتی‌بادی‌ها قابل دسترس هستند. اگرچه، آنتی‌بادی‌ها نمی‌توانند به میکروب‌هایی که درون فاگوسیت‌ها و سلول‌های دیگر زنده مانده‌اند، حمله کنند. ایمنی وابسته به سلول T جهت دفاع علیه میکروب‌های مختلف، تکامل یافته است. همچنین سلول‌های T می‌توانند کشتن میکروب‌هایی که به طور طبیعی در خارج سلول زنده می‌مانند و تکثیر می‌یابند اما به واسطه بلع توسط فاگوسیت‌هایی که به وسیله سایتوکاین‌های مشتق از سلول T فعال شده‌اند، از بین می‌روند، را افزایش دهند. بنابراین نقایص در ایمنی با واسطه سلولی منجر به افزایش استعداد ابتلا به عفونت با ویروس‌ها و باکتری‌هایی که داخل سلولی

اجباری هستند و همچنین برخی از باکتری‌ها و قارچ‌های خارج سلولی که توسط فاگوسیت‌ها حذف می‌شوند، می‌گردد. همچنین واکنش‌های ایمنی وابسته به سلول در رد آلوگرافت (فصل ۱۷)، ایمنی در برابر تومور (فصل ۱۸) و بیماری‌های ازدیاد حساسیت (فصل ۱۹) اهمیت دارند.

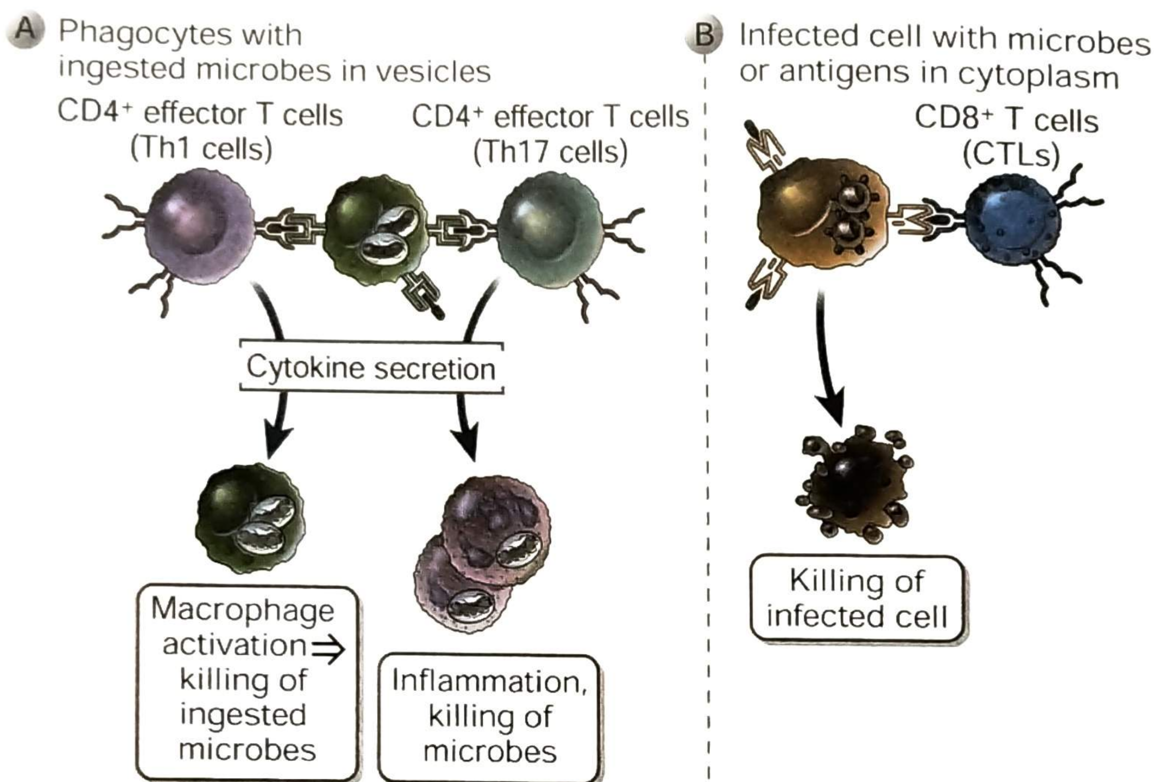
دو گروه عمده سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$، در واکنش‌های ایمنی وابسته به سلول، در مسیرهای متفاوت ولی مکمل یکدیگر، نقش دارند (شکل ۱-۱۰). ویژگی شاخص لنفوسیت‌های مجری $CD4^+$، عملکرد عمده به واسطه سایتوکاین‌های ترشح شده می‌باشد. آنها در حذف وابسته به فاگوسیت میکروب‌ها، یک نقش اساسی بازی می‌کنند، که این عملکرد به تعریف تاریخی ایمنی وابسته به سلول برمی‌گردد. همچنین سلول‌های T $CD4^+$ دیگر لکوسیت‌ها، از قبیل نوتروفیل‌ها و ائوزینوفیل‌ها، را فعال می‌کنند و تولید آنتی‌بادی توسط سلول‌های B را تحریک می‌کنند. سلول‌های $CD8^+$ مجری سلول‌های آلوده و توموری را از بین می‌برند و در ریشه‌کن کردن میکروب‌ها و به طور معمول ویروس‌هایی که درون هر سلولی از جمله سلول‌های غیرفاگوسیتیک، زنده مانده و تکثیر می‌یابند، نقش اساسی ایفا می‌کنند. در این فصل نقش سلول‌های T $CD4^+$ در حذف میکروب‌ها شرح داده می‌شود. در انتها، برخی از جمعیت‌های سلول T با فراوانی کمتر که نقش‌های اصلی آنها در دفاع و بیماری‌ها به خوبی تعریف نشده است، مورد بحث قرار خواهد گرفت. تمایز و اعمال سلول‌های مجری $CD8^+$ در فصل ۱۱ بررسی می‌شود.

مروری بر پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول T $CD4^+$

ترتیب وقایع در پاسخ‌های سلول‌های T $CD4^+$ شامل فعال شدن اولیه این سلول‌ها در اعضای لنفاوی برای تولید سلول‌های مجری و خاطره، مهاجرت بسیاری از این سلول‌های مجری به محل‌های عفونت، و حذف پاتوژن‌های عفونی در این مکان‌ها می‌باشد (شکل ۲-۱۰). مراحل اولیه در فعال‌شدن سلول‌های T در فصل ۹ بیان گردید و ما در این فصل تولید و عملکرد سلول‌های T $CD4^+$ مجری را مورد بحث قرار خواهیم داد.

سلول‌های T $CD4^+$ مجری در اندام‌های لنفاوی ثانویه تولید می‌شوند و بیشتر سلول‌های مجری این اندام‌ها را ترک کرده و به مکان‌های محیطی عفونت جایی که در جهت حذف میکروب‌ها فعالیت می‌کنند، مهاجرت می‌نمایند. مهاجرت سلول‌های T مجری به محل‌های عفونت وابسته به مولکول‌های چسبان اندوتلیالی و کموکاین‌های بارز شده در این محل‌ها است (فصل ۳ را ببینید). با اینکه مهاجرت عمدتاً غیروابسته به آنتی‌ژن است، سلول‌های T که آنتی‌ژن را در بافت‌ها شناسایی می‌کنند، می‌توانند به شکل ترجیحی در آن مکان‌ها باقی بمانند. در بافت‌ها، سلول‌های T با آنتی‌ژن‌های میکروبی عرضه شده توسط ماکروفاژها و سایر سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APCها) مواجه می‌شوند. سلول‌های T که به طور اختصاصی آنتی‌ژن را شناسایی کنند، سیگنال‌هایی از طریق پذیرنده‌های آنتی‌ژنی‌شان دریافت می‌کنند که موجب افزایش میل پیوندی اینتگرین‌ها برای لیگاندهای مربوطه می‌شود. دو تا از این اینتگرین‌ها، VLA-4 و VLA-5 (very late antigens-4 and -5) به فیبرونکتین موجود در ماتریکس خارج سلولی متصل می‌شوند و سومین مولکول چسبان یعنی CD44 نیز که به میزان زیادی بر سطح سلول‌های T مجری یافت می‌شود، به هیالورونان اتصال می‌یابد. به علاوه، پذیرنده‌های کموکاینی بارز شده روی سلول‌های T فعال شده، به کموکاین‌هایی که در بافت‌ها تولید شده‌اند، متصل می‌شوند. در نتیجه این تعاملات چسبندگی و کموتاکتیک، سلول‌های T مجری اختصاصی آنتی‌ژن که با آنتی‌ژن مواجه می‌شوند، در ناحیهٔ خارج عروقی باقی می‌مانند. سلول‌های T فاقد ویژگی برای آنتی‌ژن، که به محل التهاب مهاجرت می‌نمایند احتمالاً در بافت می‌میرند یا از طریق رگ‌های لنفاوی به گردش خون باز می‌گردند. همچنین برخی از سلول‌های T خاطره، با استفاده از همان مولکول‌های چسبندگی و پذیرنده‌های کموکاینی سلول‌های مجری، به بافت‌های محیطی مهاجرت می‌کنند.

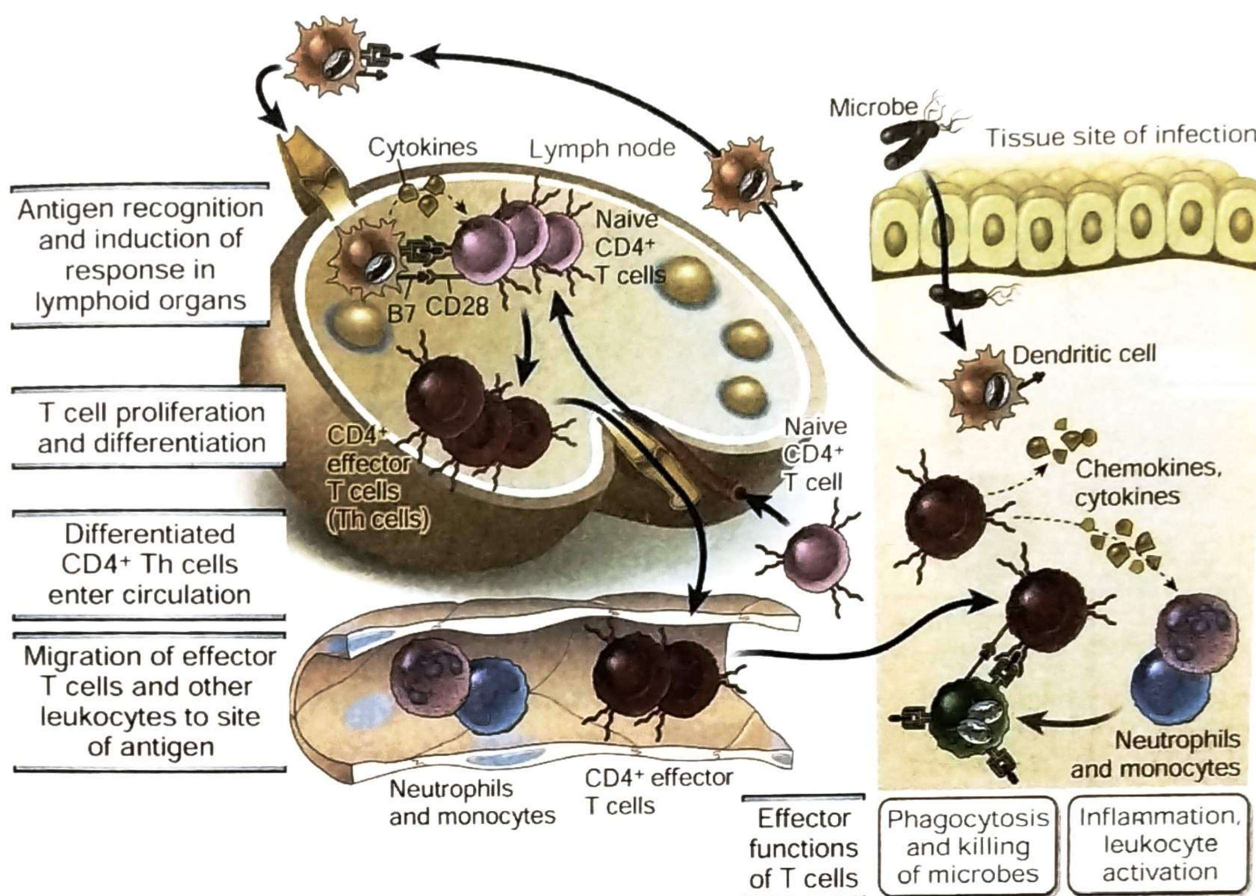
برخی از سلول‌های T $CD4^+$ که در اندام‌های لنفاوی ثانویه فعال شده‌اند، از این اندام‌ها خارج نشده اما به فولیکول‌های لنفاوی درون اندام‌ها، جایی که به سلول‌های B برای تولید آنتی‌بادی‌ها از ایزوتایپ‌های مختلف با میل پیوندی زیاد کمک می‌کنند، مهاجرت می‌کنند. این سلول‌های T یاریگر سلول‌های T یاریگر فولیکولار (Tfh) نامیده



شکل ۱-۱۰. نقش سلول‌های T در ریشه‌کنی عفونت‌ها. **A.** سلول‌های $CD4^+$ T آنتی‌ژن‌های میکروب‌های فاگوسیت شده و خارج سلولی را شناسایی می‌نمایند و سایتوکاین‌ها و مولکول‌های سطحی‌ای را تولید می‌کنند که فاگوسیت‌ها را فراخوانی و فعال کرده تا میکروب‌ها را از بین ببرند. سلول‌های $CD8^+$ T همچنین می‌توانند سایتوکاین‌هایی ترشح نمایند و در واکنش‌های مشابه شرکت کنند (نشان داده نشده است). **B.** لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک $CD8^+$ (CTL ها) آنتی‌ژن‌های میکروب‌های ساکن در سیتوپلاسم سلول‌های آلوده را شناسایی می‌نمایند و سلول‌ها را از بین می‌برند.

می‌شوند؛ تکامل، ویژگی‌ها و عملکرد آنها در پاسخ‌های ایمنی هومورال در فصل ۱۲ شرح داده شده است.

در پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول علیه میکروب‌های فاگوسیتوز شده، سلول‌های T به طور اختصاصی آنتی‌ژن میکروبی را شناسایی می‌کنند اما فاگوسیت‌های فراخوانی شده و دیگر سلول‌های میلوئیدی هستند که در واقع پاتوژن را تخریب می‌کنند. بنابراین سلول‌های T مجری از رده $CD4^+$ بین شناسایی اختصاصی میکروب‌ها با فعال کردن سایر لکوسیت‌ها که میکروب‌ها را تخریب می‌کنند، ارتباط برقرار می‌کنند. این درک اساسی به طور اولیه از مطالعات ایمنی سلولی بر علیه باکتری داخل سلولی *لیستریا مونوسایتوژنز* به وجود آمد (شکل ۳-۱۰). مشخص شد موشی که قبلاً با دوز کم (غیرکشنده) *لیستریا* آلوده شده باشد نسبت به چالش با دوزهای بیشتر که برای حیوانات آلوده نشده کشنده هستند، مقاوم می‌شوند. مصونیت می‌تواند از موش آلوده به حیوانات بکر (naive) به واسطه انتقال لنفوسیت‌ها (که بعدها مشخص شد لنفوسیت‌های T هستند) و نه سرم، جزء مایع خون لخته شده که حاوی آنتی‌بادی‌هاست، منتقل گردد. این نتایج تأیید کننده این بود که دفاع اختصاصی علیه یک عفونت باکتریایی درون سلولی، توسط سلول‌های T میانجی‌گری می‌شود. اگرچه در in vitro باکتری توسط سلول‌های T از حیوانات ایمن شده کشته نمی‌شود بلکه به واسطه ماکروفاژهای فعال شده کشته می‌شود، که بر نقش مرکزی ماکروفاژها در حذف میکروب‌ها تأکید می‌کند. مطالعات این‌گونه نشان داد که دفاع علیه میکروب‌های درون سلولی، نیازمند همکاری بین سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن و فاگوسیت‌های میکروب‌کش می‌باشد. ما امروزه می‌دانیم که این نوع از تعامل



شکل ۲-۱۰. مراحل پاسخ‌های ایمنی سلولی وابسته به سلول‌های $T\ CD4^+$. سلول‌های $T\ CD4^+$ پپتیدهایی را شناسایی می‌کنند که از آنتی‌ژن‌های پروتئینی منشاء گرفته‌اند و بر سطح سلول‌های دندریتیک در اندام‌های لنفاوی ثانویه عرضه شده‌اند. لنفوسیت‌های T تحریک می‌شوند تا تکثیر پیدا کنند و به سلول‌های مجری (و خاطره‌ای) تمایز یابند که وارد جریان خون می‌شوند و به جایگاه‌های عفونت در بافت‌های محیطی مهاجرت می‌کنند. در بافت‌ها، سلول‌های T مجری آنتی‌ژن را شناسایی کرده و با ترشح سایتوکاین‌هایی که لکوسیت‌های بیشتری را فراخوانی کرده و فاگوسیت‌ها را فعال می‌کنند در جهت حذف عفونت پاسخ می‌دهند.

یکی از اجزاء مهم ایمنی سلولی است.

بلعیدن و حذف میکروب‌ها به وسیله فاگوسیت‌ها هم یک واکنش عمده ایمنی ذاتی می‌باشد، اما سلول‌های T به شدت این عملکرد فاگوسیت‌ها را افزایش می‌دهند. همان طور که در فصل ۴ بحث شد، فاگوسیت‌ها میکروب‌ها را شناسایی کرده و به واسطه الگوهای مولکولی همراه با پاتوژن از جمله لیگاندهای Toll-like receptor (TLR) فعال می‌شوند و قدرت تخریب انواع مختلفی از میکروب‌ها را دارند. با این وجود، بسیاری از پاتوژن‌های عفونی به نحوی تکامل یافته‌اند که می توانند در مقابل این مکانیسم‌های ایمنی ذاتی مقاومت کرده و درون ماکروفاژها زنده بمانند و حتی تکثیر کنند. در چنین عفونت‌هایی، سلول‌های T آنتی‌ژن‌های پروتئینی میکروبی را شناسایی کرده و فاگوسیت‌ها را فعال نموده، و آنها را در تخریب میکروب‌هایی که ممکن است عملکردهای ذاتی ماکروفاژها به تنهایی و در غیاب کمک سلول T قادر به حذف کردن آنها نباشد، توانمند می‌سازد. سلول‌های T مجری $CD4^+$ فاگوسیت‌ها را از طریق مولکول‌های سطحی، مشخصاً لیگاند CD40 (CD40L)، و سایتوکاین‌های مترشحه فعال می‌کنند. زمانی که فعال‌شدن ماکروفاژها را در ادامه این فصل بررسی کنیم، خواهیم دید که چگونه این سیگنال‌ها با یکدیگر همکاری می‌کنند.

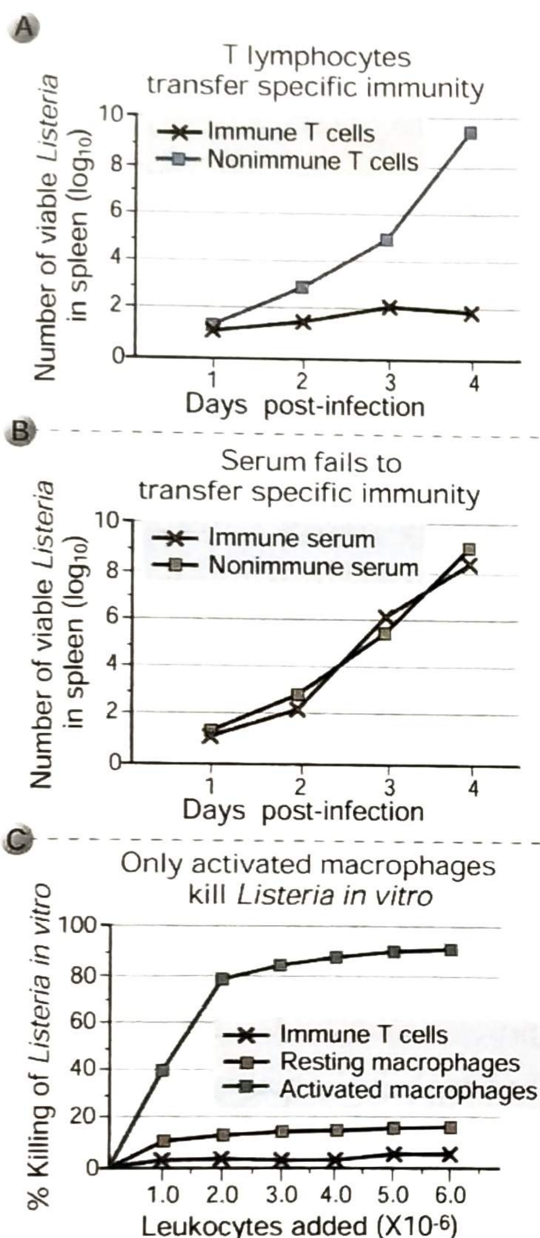
التهاب متشکل از فراخوانی و فعال‌سازی لکوسیت‌ها همراه با تعداد زیادی از واکنش‌های لنفوسیت‌های $T\ CD4^+$ می‌باشد. این التهاب وابسته به

سلول T، به عنوان یک مکانیسم دفاع ضد میکروبی عمل کرده، اما می‌تواند به بافت‌ها نیز آسیب برساند. هنگامی که یک واکنش سلول T باعث آسیب می‌شود، **ازدیاد حساسیت تأخیری (delayed-typed hypersensitivity [DTH])** نامیده می‌شود و واژه ازدیاد حساسیت به یک پاسخ ایمنی بیش از اندازه و آسیب‌رسان مربوط می‌شود. DTH به وفور همراه با ایمنی وابسته به سلول حفاظتی علیه میکروب‌ها اتفاق می‌افتد و ممکن است علت بسیاری از آسیب‌های همراه با انواع خاصی از عفونت‌ها و بیماری‌های خودایمن باشد (فصول ۱۶ و ۱۹ را ببینید).

به دلیل اینکه اعمال سلول‌های $CD4^+$ T به طور عمده توسط سایتوکاین‌ها میانجی‌گری می‌شود، تمایل زیادی برای توصیف این سایتوکاین‌ها، سلول‌های ترشح کننده آنها و چگونگی فعالیت آنها وجود دارد. یکی از مهم‌ترین کشفیات ایمونولوژی، شناسایی جمعیت‌های سلول‌های T مجری $CD4^+$ بوده است که دسته‌های متفاوت سایتوکاین‌ها را تولید کرده و بنابراین اعمال متفاوتی را انجام می‌دهند. ما با توصیف خصوصیات مهم این زیر رده‌ها و سپس توضیح تکامل و عملکرد هر جمعیت آغاز خواهیم کرد.

زیر رده‌های سلول‌های T مجری $CD4^+$

چهار زیر رده عمده از سلول‌های T مجری $CD4^+$ وجود دارد، که سه مورد از آنها، به نام‌های Th1، Th2 و Th17، دسته‌های متفاوتی از سایتوکاین‌ها را ترشح می‌نمایند، و در دفاع میزبان علیه انواع متفاوت پاتوژن‌های عفونی عمل کرده و در انواع متمایزی از آسیب بافتی در بیماری‌های ایمونولوژیک دخیل می‌باشند (شکل ۴-۱۰ را ببینید). زیر رده چهارم سلول‌های Tfh هستند که در ایمنی به واسطه آنتی‌بادی اهمیت دارند و در **فصل ۱۲** شرح داده شده‌اند. سلول‌های T تنظیمی جمعیت دیگری از سلول‌های $CD4^+$ T می‌باشند. این سلول‌ها، سلول‌های مجری نیستند؛ بلکه عملکرد این سلول‌ها کنترل واکنش‌های ایمنی به آنتی‌ژن‌های خودی و بیگانه می‌باشد، و در فصل ۱۵ در بخش تحمل ایمونولوژیک شرح داده خواهند شد.



شکل ۳-۱۰. ایمنی وابسته به سلول در برابر لیستریا مونوسایتوژنز. ایمنی در برابر *L.* مونوسایتوژنز از طریق مهار رشد باکتریها در طحال حیواناتی که با مقدار مشخصی باکتری زنده تلقیح شده‌اند، سنجیده می‌شود. این نوع ایمنی را می‌توان توسط لنفوسیت‌های T به موش‌های طبیعی انتقال داد **(A)** ولی توسط سرم قابل انتقال نیست **(B)** از موش‌های هم ژنی که قبلاً با L. منوسایتوژنز کشته شده یا با دوزهای کمی از این باکتری ایمن شده‌اند، انتقال داد. در یک سنجش ایمنی وابسته به سلول در شرایط in vitro، باکتری‌ها توسط ماکروفاژهای فعال کشته می‌شوند نه سلول‌های T **(C)**.

خصوصیات زیررده‌های Th1، Th2 و Th17

چندین سال پیش مشخص شد که پاسخ‌های میزبان به انواع

عفونت‌ها تا حد زیادی متفاوت است، همانطور که واکنش‌ها در بیماری‌های ایمونولوژیک، متفاوت می‌باشند. برای نمونه واکنش ایمنی به باکتری‌هایی که درون فاگوسیت‌ها زنده می‌مانند، مثل *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* به وسیله ماکروفاژهای فعال انجام می‌شود، در حالی که واکنش به کرم‌ها متشکل از تولید آنتی‌بادی IgE و فعال‌شدن ائوزینوفیل‌ها می‌باشد. به علاوه، در تعداد زیادی از بیماری‌های خودایمن مزمن، آسیب بافتی به دلیل التهاب غنی از نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها ایجاد می‌شود، در حالی که در بیماری‌های آلرژیک، ضایعات حاوی تعداد زیادی ائوزینوفیل همراه با سایر لکوسیت‌ها می‌باشند. فهم این موضوع که همهٔ این واکنش‌های ایمونولوژی متنوع، از نظر فنوتیپ وابسته به سلول‌های $T\,CD4^+$ می‌باشند، باعث شکل‌گیری سؤال آشکاری گردید: چگونه سلول‌های $CD4^+$ مشابه می‌توانند چنین پاسخ‌های متفاوتی ایجاد نمایند؟ همان طور که هم اکنون می‌دانیم، سلول‌های $T\,CD4^+$، متشکل از زیررده‌هائی از سلول‌های مجری می‌باشند، که مجموعه‌های مجزائی از سایتوکاین‌ها را تولید می‌نمایند. این سلول‌ها واکنش‌های کاملاً متفاوتی را برمی‌انگیزند که در دفاع میزبان علیه میکروب‌های مختلف و همچنین در انواع مختلفی از بیماری‌های ایمونولوژیک دخالت می‌نمایند. دو زیررده‌ای که در ابتدا شناسایی شدند، سلول‌های T یاریگر نوع ۱ و ۲، یا Th1 و Th2 نامیده شدند. زیر رده Th17، که به دلیل سایتوکاین مشخصه آن اینترلوکین ۱۷ (IL-17)، به این نام خوانده می‌شود، سال‌ها بعد به عنوان سلول‌های T مسئول برخی از بیماری‌های التهابی که نمی‌توان آنها را به زیر رده‌های Th1 و Th2 نسبت داد، مشخص شدند.

ویژگی‌های تعیین کننده زیررده‌های تمایز یافته سلول‌های مجری، شامل سایتوکاین‌های تولید شده توسط آنهاست، که در ارتباط با فاکتورهای نسخه‌برداری می‌باشد که بیان می‌کنند. این فاکتورهای نسخه‌برداری مسئول تولید سایتوکاین‌های مختلف و همچنین بروز پذیرنده‌های کموکاینی متفاوت و دیگر پروتئین‌های این زیررده‌ها هستند. این مشخصه‌های هر یک از زیر رده‌های Th1، Th2 و Th17 در ادامه شرح داده شده است.

سایتوکاین‌های شاخص (signature) تولید شده توسط زیررده‌های اصلی سلول $TCD4^+$، عبارتند از ***IFN-γ برای سلول‌های Th1 و IL-4، IL-5 و IL-13 برای سلول‌های Th2، و IL-17 و IL-22 برای سلول‌های Th17*** (شکل ۴-۱۰ را مشاهده کنید). سایتوکاین‌های تولید شده توسط این زیررده‌های سلولی، اعمال اجرائی و نقش آنها را در بیماری‌ها مشخص می‌سازد. همچنین برخی از سایتوکاین‌های تولید شده توسط هر زیر رده، تکامل و گسترش آن زیر رده را تحریک کرده و از طرفی تمایز دیگر زیررده‌های Th را مهار می‌کند، بنابراین در تقویت هر یک از انواع پاسخ‌های سلول T یاریگر نقش دارند. این فرآیند قطبی‌شدن (polarization) نامیده می‌شود (بعداً شرح داده خواهد شد). تولید مجموعه متمایزی از سایتوکاین‌ها از طریق بروز فاکتورهای نسخه‌برداری اختصاصی هر زیررده آغاز می‌شود و به وسیله تغییرات اپی‌ژنتیکی لوکوس‌های ژنی اختصاصی سایتوکاین باقی می‌ماند. این مکانیسم‌ها بعداً توصیف می‌شوند.

سلول‌های Th1، Th2 و Th17 هر یک الگوهای لانه‌گزینی متمایزی دارند که به طور عمده به واسطه پذیرنده‌های کموکاینی و مولکول‌های چسبانی است که بارز می‌کنند و آنها را در جهت مهاجرت به محل‌های مختلف عفونت هدایت می‌کنند. کنترل مهاجرت لنفوسیت در فصل ۳ بحث شد. سلول‌های Th1 و نه سلول‌های Th2، سطوح بالایی از پذیرنده کموکاینی CXCR3 و CCR5 را بارز می‌کنند، که به کموکاین‌های تولید شده در بافت‌ها در حین پاسخ‌های ایمنی ذاتی متصل می‌شوند. بنابراین، سلول‌های Th1 تمایل دارند که در محل‌های عفونت، جایی که عوامل عفونی واکنش‌های ایمنی ذاتی قدرتمندی را تحریک می‌کنند، به فراوانی حضور داشته باشند؛ این عوامل عفونی شامل بسیاری از باکتری‌ها و ویروس‌ها هستند. همچنین سلول‌های Th1 سطوح بالایی از لیگاندهای E ـ سلکتین و P ـ سلکتین را هم بارز می‌کنند، که این سلول‌ها را در مهاجرت به محل‌های التهاب شدید (جایی که سلکتین‌ها بر روی اندوتلیوم بارز شده‌اند) یاری می‌کنند. در مقابل، سلول‌های Th2 پذیرنده‌های کموکاینی CCR3، CCR4، و CCR8 را بارز می‌کنند که کموکاین‌های به وفور بارز شده در محل‌های عفونت کرمی یا واکنش‌های آلرژیک را مخصوصاً در بافت‌های مخاطی شناسایی می‌کنند، و به همین دلیل سلول‌های Th2 تمایل بیشتری دارند که به این بافت‌ها

Effector T cells	Defining cytokines	Principal target cells	Major immune reactions	Host defense	Role in disease
Th1	IFN-γ	Macrophages	Macrophage activation	Intracellular pathogens	Autoimmunity; chronic inflammation
Th2	IL-4 IL-5 IL-13	Eosinophils	Eosinophil and mast cell activation; alternative macrophage activation	Helminths	Allergy
Th17	IL-17 IL-22	Neutrophils	Neutrophil recruitment and activation	Extracellular bacteria and fungi	Autoimmunity; inflammation
Tfh	IL-21 (and IFN-γ or IL-4)	B cells	Antibody production	Extracellular pathogens	Autoimmunity (autoantibodies)

شکل ۴-۱۰. خصوصیات زیر رده‌های اصلی سلول‌های T یاریگر $CD4^+$. سلول‌های $T\ CD4^+$ بکر به زیر رده‌های مجزایی از سلول‌های مجری در پاسخ به آنتی‌ژن، کمک محرک‌ها و سایتوکاین‌ها تمایز می‌یابند. هر زیر رده عمدتاً بر روی سلول متفاوتی از سیستم ایمنی (که به عنوان سلول هدف نامیده می‌شوند) عمل می‌کند و عملکردها و نقش‌های متفاوتی را در بیماری‌ها ایفا می‌کنند. سلول‌های T یاریگر فولیکولار (Tfh) در فصل ۱۲ مورد بحث قرار گرفته‌اند.

مهاجرت کنند. سلول‌های Th17، CCR6 را بارز می‌کنند، که به کموکاین CCL20، که به وسیله بسیاری از سلول‌های بافت‌ها و ماکروفاژها در برخی از عفونت‌های باکتریایی و قارچی تولید می‌شود، متصل می‌شود.

اگرچه برای سالیان زیادی تصور بر این بود که سلول‌های Th1 و Th2 به لنفوسیت‌های B در جهت تولید آنتی‌بادی‌های مختلف کمک می‌کنند، در حال حاضر مشخص شده است و همان‌طور که گفته شد، بیشتر این سلول‌های مجری تمایز یافته، اندام‌های لنفاوی (مکانی که تولید می‌شوند) را ترک کرده و به جایگاه‌های محیطی عفونت مهاجرت می‌کنند. پاسخ‌های آنتی‌بادی بیشتر در اندام‌های لنفاوی ثانویه، و به خصوص در مراکز زایگر، محلی که سلول‌های B و T اختصاصی آنتی‌ژن با هم در تعامل هستند، توسعه و گسترش می‌یابد. سلول‌های $T\ CD4^+$ یاریگر که در اندام‌های لنفاوی ثانویه مانده و به لنفوسیت‌های B کمک می‌رسانند، سلول‌های Th1 و Th2 معمول نیستند، بلکه سلول‌های Tfh هستند که تعدادی از همان سایتوکاین‌های سلول‌های Th1 و Th2 را تولید می‌کنند (فصل ۱۲ را ببینید).

بیماری‌های التهابی مختلفی به علت واکنش‌های افزایش یافته زیر رده‌های سلول T یاریگر، ایجاد می‌شوند. به طور کلی، سلول‌های Th1 و Th17 در بیماری‌های خودایمن مرتبط با التهاب، نقش اساسی دارند، در حالی که در واکنش‌های آلرژیک، غلبه با سلول‌های Th2 هستند.

شناسایی زیررده‌های Th1، Th2 و Th17، مهم بسیاری را در درک پاسخ‌های لنفوسیتی فراهم کرده است. با این وجود، برخی هشدارها در مورد این ایده که تمام سلول‌های $T\ CD4^+$ مجری قابل طبقه‌بندی به این زیر رده‌ها براساس خصوصیات معین می‌باشند، وجود دارد. بسیاری از سلول‌های $T\ CD4^+$ مجری مجموعه‌ای از سایتوکاین‌ها یا فقط برخی از سایتوکاین‌های مشخصه یک زیر رده خاص را تولید می‌کنند و به راحتی قابل طبقه‌بندی به جمعیت‌های متمایز نیستند. به عنوان مثال، در بسیاری از واکنش‌های التهابی،

ممکن است سلول‌های T منحصر به فرد که هم IFN-γ (مشخصه سلول‌های Th1) و هم IL-17 (شاخص سلول‌های Th17) را تولید می‌کنند، وجود داشته باشند. برعکس، بعضی سلول‌ها می‌توانند سایتوکاین‌هایی تولید کنند که مشخصه هیچ یک از سه زیر رده نمی‌باشد (مثل IL-9) یا تنها برخی از سایتوکاین‌هایی که به وسیله یک زیر رده خاص تولید می‌شوند. این الگوهای سایتوکاینی محدود منجر به گسترش نامگذاری توصیفی این جمعیت‌ها شده است (به عنوان مثال Th9، Th22 و غیره). مشخص نیست که آیا این سلول‌ها با الگوی سایتوکاین محدود یا مخلوط، واسطه‌هایی در تکامل سلول‌های مجری کلاسیک هستند یا خودشان جمعیت‌های ثابتی می‌باشند.

روشن شده است که برخی از سلول‌های T مجری می‌توانند در پاسخ به تغییر در شرایط فعال‌سازی، از یک الگوی سایتوکاینی به الگوی دیگر، تبدیل شوند. میزان و اهمیت انعطاف‌پذیری (plasticity) و یا پایداری (stability) سلول‌های T مجری تمایز یافته هنوز از موضوعات فعال تحقیق می‌باشد.

با وجود اینکه سلول‌های T CD4$^+$ مجری منابع اصلی بسیاری از سایتوکاین‌ها در پاسخ‌های ایمنی آداپتیو حفاظتی و پاتولوژیک در نظر گرفته می‌شوند، سایتوکاین‌های مشابه می‌توانند به وسیله انواع دیگر سلولی نظیر سلول‌های T$\gamma\delta$ و سلول‌های لنفوئید ذاتی (ILC) تولید شوند. همان‌طور که در فصل ۴ اشاره کردیم، ILCها به گروه‌هایی طبقه‌بندی می‌شوند که بسیاری از سایتوکاین‌های مشابه زیررده‌های سلول‌های T CD4$^+$ مجری را تولید می‌کنند. به همین علت، این مفهوم تکامل یافته است که دفاع میزبان و واکنش‌های پاتولوژیک با واسطه سایتوکاین، توسط فعالیت‌های هماهنگ ILCها در اوایل پاسخ و سلول‌های T CD4$^+$ مجری در مراحل دیرتر میانجی‌گری می‌شوند. چنین پاسخ‌هایی را می‌توان به عنوان انواع پاسخ‌های ایمنی در نظر گرفت؛ ایمنی نوع ۱ با تکیه بر سلول‌های ILC1، NK و Th1، ایمنی نوع ۲ به واسطه سلول‌های ILC2 و Th2، و ایمنی نوع ۳ به واسطه سلول‌های ILC3 و Th17.

تکامل زیررده‌های Th1، Th2 و Th17

سلول‌های Th1، Th2 و Th17 تمایز یافته، همگی از لنفوسیت‌های TCD4$^+$ بکر، عمدتاً در پاسخ به سایتوکاین‌های حاضر در مراحل اولیه پاسخ‌های ایمنی، تکامل می‌یابند. روند تکامل سلول مجری شامل چندین مرحله است. سیگنال‌هایی که سلول T از سلول‌های APC و دیگر سلول‌های در محل پاسخ ایمنی دریافت می‌کند، باعث تبدیل سلول‌های T تحریک شده با آنتی‌ژن به سلول‌های اجرایی می‌شود. سلول‌های مجری در حال تکامل، بیشتر به تولید یک مجموعه سایتوکاین خاص متعهد می‌شوند، و سایتوکاین‌ها این مسیرهای تمایزی را تقویت می‌نمایند. نتیجه اصلی تجمع پیش‌رونده جمعیت‌هایی از سلول T است که مجموعه‌های سایتوکاینی متمایزی را تولید می‌کنند.

چندین خصوصیت کلی با اهمیت از تمایز زیر رده‌ای سلول T وجود دارد.

- ***سایتوکاین‌هایی که تکامل زیررده‌های سلول TCD4$^+$ را پیش می‌برند، توسط APCها (عمدتاً سلول‌های دندریتیک [DCها] و ماکروفاژها) و سایر سلول‌های ایمنی (همچون سلول‌های NK و ماست‌سل‌ها) حاضر در اندام لنفاوی، جایی که پاسخ ایمنی آغاز می‌گردد، تولید می‌شوند.*** DCها که با میکروب‌ها مواجه می‌شوند و آنتی‌ژن‌های میکروبی را عرضه می‌نمایند، فعال می‌شوند تا سایتوکاین‌ها (همچنین کمک محرک‌ها) را به عنوان جزئی از پاسخ‌های ایمنی ذاتی به میکروب‌ها، تولید کنند (فصل ۴ را ببینید). انواع میکروب‌ها، DCها را تحریک می‌نمایند تا مجموعه‌های متفاوتی از سایتوکاین‌ها را تولید نمایند، احتمالاً به این دلیل که میکروب‌ها جمعیت‌های متفاوت DC را فعال می‌کنند یا توسط حس‌گرهای میکروبی متفاوت در سلول‌ها شناسایی می‌شوند. همچنین سلول‌های دیگر ایمنی ذاتی همچون سلول‌های NK، ILCها، و ماست‌سل‌ها، سایتوکاین‌هایی تولید می‌نمایند که تکامل سلول‌های T تحریک شده توسط آنتی‌ژن به سمت زیررده‌های اجرایی متفاوت را پیش می‌برد.
- ***محرک‌های دیگر به جز سایتوکاین‌ها نیز بر روی الگوی تمایز سلول T یاریگر اثر می‌گذارند.*** شواهد آزمایشگاهی مشخص می‌سازد که میل پیوندی پذیرنده

سلول T (TCR) برای آنتی‌ژن، مقدار آنتی‌ژن و ماهیت سلول APC، همه تعیین کننده زیررده غالبی است که پس از شناسایی آنتی‌ژن، تکامل می‌یابد. اما همکاری این فاکتورها در جهت تکامل زیررده‌های اجرایی در بیشتر پاسخ‌های ایمنی هنوز مشخص نیست. آرایش ژنتیکی میزبان، یک عامل تعیین‌کننده مهم دیگر در الگوی تمایز سلول T می‌باشد. برخی نژادهای خالص (inbred) موش، پاسخ‌های Th2 را علیه برخی میکروب‌های مشابهی که تمایز Th1 را در اغلب نژادهای دیگر تحریک می‌نمایند، توسعه می‌دهند. نژادهایی از موش‌ها که پاسخ‌های غالب Th2 ایجاد می‌نمایند، در برابر عفونت‌های ایجاد شده توسط میکروب‌های داخل سلولی مستعد می‌باشند (فصل ۱۶ را مشاهده نمائید). اگرچه اثبات نشده است، ولی ممکن است افراد براساس ژن‌های به ارث برده، از نظر تمایل به توسعه پاسخ‌های Th1، Th2 و یا Th17، متفاوت باشند.

- ***الگوهای سایتوکاینی متفاوت در جمعیت‌های سلولی تمایز یافته توسط فاکتورهای نسخه‌برداری خاصی کنترل می‌شوند، که بیان ژن سایتوکاین را فعال می‌نمایند و از طریق تغییرات کروماتینی، در دسترسی داشتن این فاکتورها به پروموترها و نواحی تنظیمی ژن‌های سایتوکاین را تحت تأثیر قرار می‌دهند.*** فاکتورهای نسخه‌برداری به واسطه سیگنال‌هایی از TCR، پذیرنده‌های ایمنی ذاتی، کمک محرک‌ها، و پذیرنده‌های سایتوکاینی فعال یا القاء می‌شوند. هر زیررده، مجموعه‌ای ویژه از فاکتورهای نسخه‌برداری مربوط به خود را بارز می‌نمایند. زمانی که زیررده‌ها به صورت فزاینده‌ای قطبی می‌شوند، لوکوس‌های ژنی کدکننده سایتوکاین‌های نشانگر زیررده دستخوش تغییرات هیستونی (نظیر تغییرات در متیلاسیون و استیلاسیون) و سایر وقایع تغییر شکل کروماتین (chromatin remodeling) می‌شوند، تا آنکه این لوکوس‌ها در دسترس (accessible) RNA پلیمراز و فاکتورهای نسخه‌برداری باقی بمانند، در حالی که لوکوس‌های سایتوکاین‌های دیگر (آنهایی که توسط آن زیررده تولید نمی‌شوند) در یک حالت کروماتین غیرقابل دسترس می‌باشند. بنابراین مشخصه ژن‌های سایتوکاینی یک زیررده خاص، در یک وضعیت پاسخ به آنتی‌ژن تعیین می‌شود، در حالی که ژن‌های کد کننده سایتوکاین‌هایی که توسط این زیررده تولید نمی‌شوند، به صورت غیرفعال باقی می‌مانند. این تغییرات اپی‌ژنتیکی در اخلاف سلول‌های در حال تکثیر، به ارث می‌رسند و بنابراین اطمینان حاصل می‌شود که سلول‌های T مجری، به تولیدکننده یک دسته خاص از سایتوکاین‌ها به شکل پایداری متعهد می‌شوند.
- ***هر زیررده از سلول‌های مجری تمایز یافته، سایتوکاین‌هایی را تولید می‌نمایند که تکامل خود را تحریک و تکامل سایر زیررده‌ها را سرکوب می‌کنند.*** این ویژگی مربوط به تکامل زیردهٔ سلول T، یک مکانیسم تقویتی قدرتمند فراهم می‌سازد. برای نمونه، IFN-γ تولیدشده توسط سلول‌های Th1، تمایز بیشتر Th1 را تحریک و تولید سلول‌های Th2 و Th17 را مهار می‌نماید. به طرز مشابهی، IL-4 تولید شده توسط سلول‌های Th2 تمایز Th2 را تحریک می‌نماید و بنابراین، زمانی که یک پاسخ ایمنی همراه با یک مسیر اجرائی توسعه می‌یابد، آن پاسخ به صورت فزاینده‌ای در آن مسیر قطبی می‌شود و بیشترین میزان قطبی‌شدن در عفونت‌های مزمن یا از طریق مواجهه مزمن با آنتی‌ژن‌های میکروبی، زمانی که تحریک ایمنی به طول می‌انجامد، مشاهده می‌شود.
- ***تمایز هر زیررده توسط انواع میکروب‌هایی القاء می‌شود که آن زیررده دارای بهترین توانایی در مبارزه با آن میکروب‌ها می‌باشد.*** برای نمونه، تکامل سلول‌های Th1 توسط میکروب‌های درون سلولی پیش برده می‌شود که دفاع اساسی علیه این نوع میکروب‌ها با واسطه Th1 می‌باشد. در مقابل، پاسخ‌های سیستم ایمنی علیه انگل‌های کرمی از طریق تکامل سلول‌های Th2 می‌باشد و سایتوکاین‌های تولید شده توسط این سلول‌ها جهت مبارزه علیه کرم‌ها، مهم می‌باشند. به طرز مشابهی پاسخ‌های Th17 توسط برخی باکتری‌ها و قارچ‌ها القاء می‌شوند و مؤثرترین پاسخ جهت مبارزه علیه این پاتوژن‌ها می‌باشند. تولید و اعمال اجرایی این سلول‌های T تمایز یافته یک تفسیر عالی از مفهوم *تخصصی‌شدن ایمنی آداپتیو* (specialization of

adaptive immunity) است که به توانایی سیستم ایمنی در پاسخ‌دادن به میکروب‌های متفاوت، در مسیرهایی که جهت مبارزه با آن میکروب‌ها مطلوب هستند، مربوط می‌شود.

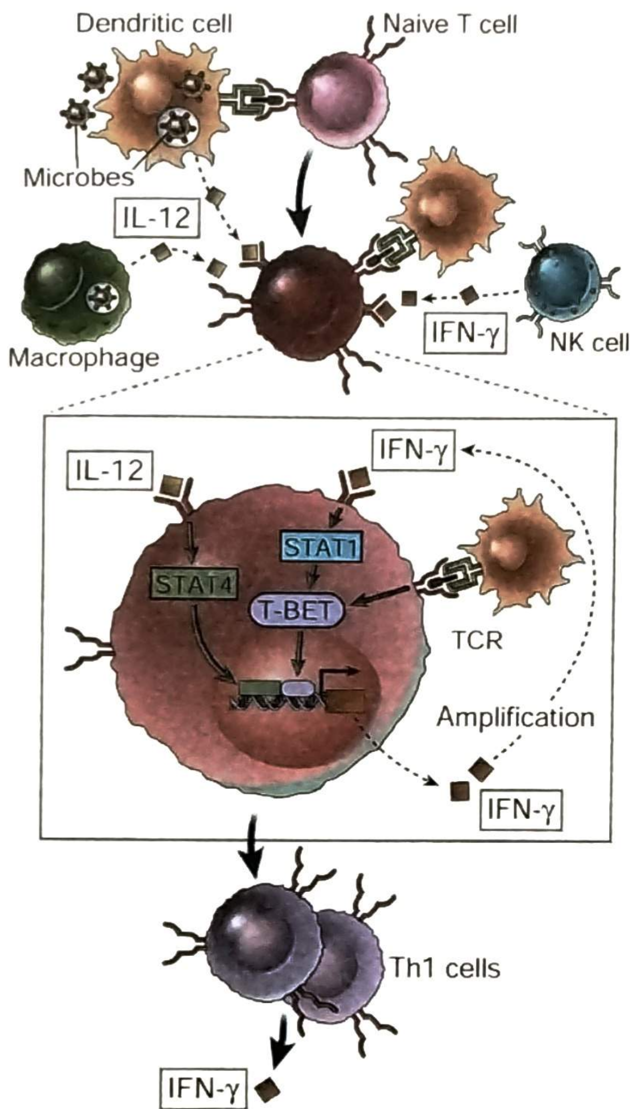
با این توضیحات، ما با توصیف تکامل و عملکردهای هر زیر رده پیش خواهیم رفت.

زیر رده Th1

زیر رده Th1 تولید کننده IFN-γ به وسیله میکروب‌هایی که توسط فاگوسیت‌ها بلعیده شده‌اند و برای بقا و تکثیر درون آنها تکامل یافته‌اند، القاء می‌شود؛ این زیررده جمعیت اصلی سلول T مجری در دفاع میزبان با واسطه فاگوسیت است. سلول‌های Th1 اولین زیررده توصیف شده سلول‌های T یاریگر هستند که در پاسخ ایمنی سلولی علیه پاتوژن‌هایی که درون فاگوسیت‌ها زنده می‌مانند، نقش ایفا می‌کنند.

تکامل سلول‌های Th1

تمایز Th1 عمدتاً توسط سایتوکاین‌های IL-12 و IFN-γ پیش برده می‌شود و در پاسخ به میکروب‌هایی که DCها، ماکروفاژها و سلول‌های NK را فعال می‌نمایند، رخ می‌دهد (شکل ۵-۱۰). تمایز سلول‌های $T\,CD4^+$ فعال شده با آنتی‌ژن به سلول‌های مجری Th1 توسط باکتری‌های داخل سلولی همچون *لیستریا* و مایکوباکتریوم و همچنین برخی از انگل‌ها همچون *لیشمانیا*، که همگی این عوامل DCها و ماکروفاژها را آلوده می‌نمایند، تحریک می‌شود. تمایز Th1 همچنین توسط ویروس‌ها و آنتی‌ژن‌های پروتئینی تجویز شده با ادجوان‌های قوی تحریک می‌شود. یک خصوصیت مشترک از این عفونت‌ها و شرایط ایمن‌سازی، این می‌باشد که هر دو، واکنش‌های ایمنی ذاتی همراه با تولید برخی سایتوکاین‌ها از جمله IL-12، IL-18 و IFNهای نوع I را تحریک می‌نمایند. همهٔ این سایتوکاین‌ها تکامل Th1 را تحریک می‌نمایند؛ از بین آنها، احتمالاً IL-12 قوی‌ترین می‌باشد. بسیاری از میکروب‌ها، سلول‌های NK را فعال می‌نمایند تا IFN-γ تولید کنند که یک سایتوکاین قوی القاءکننده Th1 می‌باشد و همچنین روی DCها و ماکروفاژها



شکل ۵-۱۰. تکامل سلول‌های Th1. اینترلوکین-۱۲ (IL-12) تولید شده توسط سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها در پاسخ به میکروب‌ها از جمله میکروب‌های درون سلولی و اینترفرون γ (IFN-γ) تولید شده توسط سلول‌های کشنده طبیعی (NK) (هر دو جزئی از پاسخ ایمنی ذاتی به میکروب‌ها) فاکتورهای نسخه‌برداری T-BET، STAT1 و STAT4 را فعال می‌کنند که تمایز سلول‌های $T\,CD4^+$ بکر به زیر رده Th1 را تحریک می‌کند. IFN-γ تولید شده توسط سلول‌های Th1 این پاسخ را تقویت و تکامل سلول‌های Th2 و Th17 را مهار می‌کند. دیگر سایتوکاین‌ها، شامل IFNهای نوع I و IL-18 همچنین تمایز Th1 را پیش می‌برند، اما نشان داده نشده است.

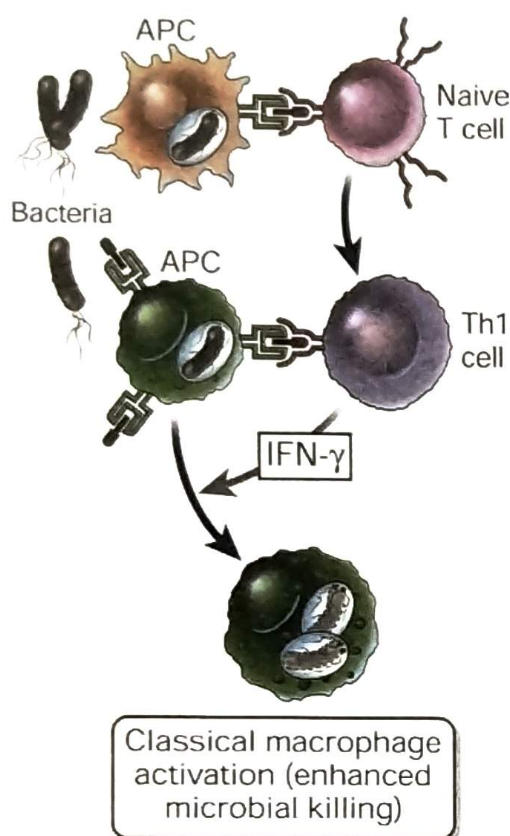
عمل می‌نماید تا ترشح بیشتر IL-12 را القاء کند. پس از اینکه سلول‌های Th1 توسعه پیدا کردند، با ترشح IFN-γ، تمایز بیشتر Th1 را پیش برده و در نتیجه واکنش را تقویت

می‌نمایند. علاوه بر این، IFN-γ تمایز سلول‌های $T CD4^+$ بکر را به زیررده‌های Th2 و Th17 مهار و در نتیجه قطبی‌شدن پاسخ ایمنی در یک مسیر را تحریک می‌کنند. سلول‌های T تولید سایتوکاین توسط DCها و ماکروفاژها را به میزان بیشتری از طریق درگیرشدن لیگاند CD40 (CD40L) روی سلول‌های T فعال که به CD40 روی APC ها متصل می‌شود و تحریک ترشح IL-12، افزایش می‌دهند.

IFN-γ و IL-12 تمایز Th1 را از طریق القا و فعال‌سازی فاکتورهای نسخه‌برداری T-BET ،STAT1 و STAT4 تحریک می‌کنند (شکل ۵–۱۰ را ببینید). فاکتور نسخه‌برداری T-BET، یک عضو از خانواده فاکتورهای نسخه‌برداری T-box است، که در سلول‌های $CD4^+ T$ بکر در پاسخ به آنتی‌ژن و IFN-γ القاء می‌شود. همچنین IFN-γ فاکتور نسخه‌برداری STAT-1 (signal transducer and activator of transcription 1) را فعال می‌کند که به نوبه خود بروز T-BET را تحریک می‌نماید. سپس T-BET تولید IFN-γ را از طریق ترکیبی از فعال‌سازی نسخه‌برداری ژن IFNG به صورت مستقیم و القای تغییر شکل کروماتین در جایگاه پروموتور *IFNG* افزایش می‌دهد. توانایی IFN-γ برای تحریک بروز T-BET و توانایی T-BET برای افزایش نسخه‌برداری IFN-γ یک حلقه تقویتی مثبت را ایجاد می‌کند که باعث تمایز سلول‌های T به سمت فنوتیپ Th1 می‌گردد. IL-12 در تعهد به زیر رده Th1 از طریق اتصال به پذیرنده‌های روی سلول‌های $T CD4^+$ تحریک شده با آنتی‌ژن و از طریق فعال‌سازی فاکتور نسخه‌برداری STAT4، که باعث افزایش تولید IFN-γ می‌شود، شرکت می‌کند.

اعمال سلول‌های Th1

عمل اساسی سلول‌های Th1، فعال‌سازی ماکروفاژها جهت بلعیدن و تخریب میکروب‌ها می‌باشد (شکل ۶–۱۰). واکنشی مشابه فعال‌شدن ماکروفاژها با واسطهٔ Th1 در DTH آسیب‌زا که جزئی از بیماری‌های التهابی بسیاری است، دخیل می‌باشد. تعدادی از این شرایط با التهاب گرانولوماتوز مشخص می‌شوند از جمله بیماری‌های عفونی (مثل توبرکولوزیس) و بیماری‌های التهابی مزمن (مثل سارکوئیدوز) (فصل ۱۹ را ببینید).



شکل ۶–۱۰. اعمال سلولهای Th1. سلولهای Th1، اینترفرون- γ (IFN-γ) ترشح می‌کنند؛ IFN-γ بر روی ماکروفاژها اثر می‌گذارد تا فاگوسیتوز و کشتن میکروبها در فاگولیزوزومها را افزایش دهد. سلولهای Th1 همچنین فاکتور نکروز دهندهٔ تومور تولید می‌کنند که نوتروفیلها را فعال کرده و التهاب را تحریک می‌کنند. (نشان داده نشده است). APC، Antigen-presenting cell.

قبل از بحث دربارهٔ فعال‌شدن ماکروفاژها و چگونگی تخریب میکروب‌ها توسط آنها، خصوصیات اینترفرون گاما (IFN-γ)، سایتوکاینی که مسئول اکثر اعمال تخصص یافتهٔ سلول‌های Th1 می‌باشد، شرح داده خواهد شد.

اینترفرون ـ γ (IFN-γ)

IFN-γ سایتوکاین اصلی فعال‌کنندهٔ ماکروفاژها است. IFN-γ را اینترفرون ایمنی یا IFN نوع II نیز می‌نامند. اگرچه نام اینترفرون با IFNهای تیپ ۱ ضدویروسی مشترک است ولی یک سایتوکاین ضد ویروسی قوی محسوب نمی‌شود و عمدتاً به عنوان یک فعال‌کننده سلول‌های مجری سیستم ایمنی عمل می‌کند.

IFN-γ پروتئین هومودایمری است که به خانوادۀ سایتوکاینی نوع II تعلق دارد (فصل ۷ را ببینید). علاوه بر سلول‌های Th1 ،CD4$^+$ ،ILC1ها، سلول‌های NK و سلول‌های T CD8$^+$ نیز IFN-γ تولید می‌کنند. سلول‌های NK در پاسخ به لیگاندهای فعال‌کننده بر سطح سلول‌های میزبان آلوده یا استرس دیده (فصل ۴ را ببینید) یا در پاسخ به IL-12، IFN-γ ترشح می‌کنند؛ در این حالت IFN-γ به عنوان میانجی ایمنی ذاتی عمل می‌کند. در ایمنی آداپتیو، سلول‌های T در پاسخ به شناسایی آنتی‌ژن، IFN-γ تولید می‌کنند و این تولید به وسیلۀ IL-12 و IL-18 تشدید می‌شود.

پذیرندۀ IFN-γ از دو پلی‌پپتید با ساختمان شبیه به هم ساخته شده است که به خانوادۀ پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع II تعلق دارند؛ و IFNγR1 و IFNγR2 نامیده می‌شوند. IFNγ به زنجیره‌های دو پذیرنده متصل شده و دایمریزه‌شدن آنها را القا می‌کند. این رخداد باعث فعال‌شدن جانوس کینازهای JAK1 و JAK2 همراه و نهایتاً فسفریله و دیمریزه‌شدن STAT1 می‌شود که نسخه‌برداری چندین ژن را تحریک می‌کند (فصل ۷ را ببینید). ژن‌های القا شده توسط IFNγ، مولکول‌های مختلف زیادی را کد می‌کنند که فعالیت‌های بیولوژیک این سایتوکاین را میانجیگری می‌کنند و بعداً شرح داده خواهند شد.

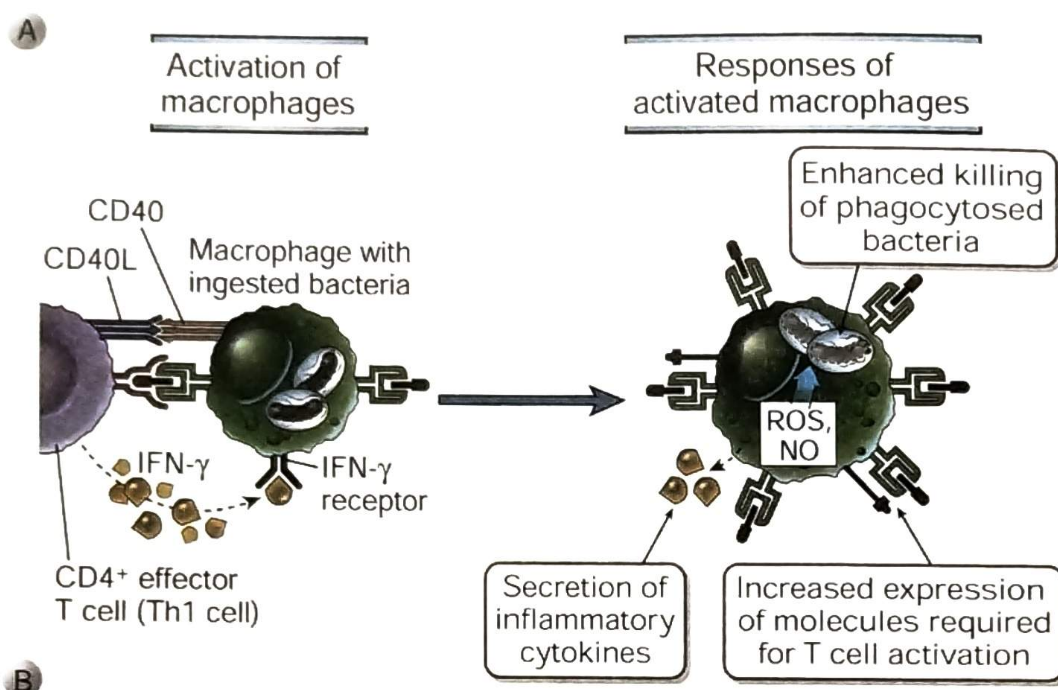
- ***IFN-γ ماکروفاژها را فعال می‌کند تا میکروب‌های فاگوسیت‌شده را از بین ببرند.*** IFN-γ با دیگر سیگنال‌ها در جهت القای نوعی از فعال‌سازی ماکروفاژها که فعال‌سازی کلاسیک نامیده می‌شود، عمل می‌کند، که بعداً با جزئیات بیشتر در مورد آن بحث خواهد شد.
- ***IFN-γ تمایز سلول‌های T CD4$^+$ به زیرگروه Th1 را پیش می‌برد و از طرفی تکامل سلول‌های Th2 و Th17 را مهار می‌کند.*** این اثرات IFN-γ به این علت است که باعث القای بیان فاکتورهای نسخه‌برداری مورد نیاز جهت تکامل Th1 می‌شود و فاکتورهای نسخه‌برداری درگیر در تمایز Th2 و Th17، را مهار می‌کند.
- ***IFN-γ بروز پروتئین‌های مختلفی را تحریک می‌کند که در افزایش عرضه آنتی‌ژن و فعال‌سازی سلول T همکاری می‌کنند*** (شکل ۸-۶ را ببینید). این پروتئین‌ها شامل مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC)، بسیاری پروتئین‌های درگیر در پردازش آنتی‌ژن مانند اجزاء پروتئازوم و کمک محرک‌های B7 بر سطح APCها می‌باشد.
- ***IFN-γ ماکروفاژها، DCها و سلول‌های دیگری را جهت تولید سایتوکاین‌هایی که پاسخ میزبان را تقویت می‌کنند، فعال می‌سازد.*** این سایتوکاین‌ها شامل TNF، IL-1 و کموکاین‌ها هستند که سبب فراخوانی لکوسیت‌های بیشتر و القای التهاب می‌شوند و نیز IL-12 که یک حلقه بازخوردی مثبت برای تولید IFN-γ و تکامل Th1 فراهم می‌کند.

سایر سایتوکاین‌های Th1

سلول‌های Th1 علاوه بر IFN-γ، فاکتور نکروز دهنده تومور (TNF) را نیز تولید می‌کنند که در فراخوانی لکوسیت‌ها و التهاب افزایش یافته مشارکت می‌نماید. نکتۀ تا حدی تعجب‌آور این می‌باشد که سلول‌های Th1 همچنین از منابع تولید IL-10 می‌باشند که عمدتاً باعث مهار DCها و ماکروفاژها و در نتیجه سرکوب فعال‌شدن Th1 می‌شوند. این نمونه‌ای از حلقۀ بازخوردی منفی در پاسخ‌های سلول T می‌باشد.

فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژ با واسطۀ Th1 و نابودی میکروب‌های فاگوسیت شده

سلول‌های Th1 از طریق سیگنال‌های وابسته به تماس ارسال شده از طریق واکنش‌های متقابل CD40L-CD40 و نیز سایتوکاین IFN-γ، ماکروفاژها را فعال می‌کنند (شکل ۷-۱۰). این مسیر فعال‌شدن ماکروفاژ، جهت افتراق از مسیر فرعی فعال‌شدن ماکروفاژ القا شده توسط سایتوکاین‌های Th2، **فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژ (classical macrophge activation)** نامیده می‌شود. ماکروفاژهای فعال شده از مسیر کلاسیک، ماکروفاژهای M1 نیز نامیده می‌شوند. زمانی که سلول‌های Th1 با آنتی‌ژن تحریک می‌شوند، CD40L را بر روی سطحشان بروز می‌دهند و IFN-γ ترشح می‌کنند. اعمال IFN-γ بر روی ماکروفاژها که قبلاً توصیف شد، با عملکردهای CD40L



پاسخ ماکروفاژ	نقش در ایمنی وابسته به سلول
تولید واسطه‌های فعال اکسیژن، نیتریک اکساید، افزایش آنزیم‌های لیزوزومی	کشتن میکروب‌ها در فاگولیزوزوم‌ها (عملکرد اجرایی ماکروفاژها)
ترشح سایتوکاین‌ها (TNF، IL-1، IL-12) و کموکاین‌ها	TNF، IL-1، کموکاین‌ها: فراخوانی لکوسیت‌ها (التهاب) IL-12: تمایز Th1، تولید IFN-γ
افزایش بروز کمک‌محرک‌های B7، مولکول‌های MHC	افزایش فعال‌شدن سلول T (تقویت پاسخ سلول T)

شکل ۷–۱۰. فعال‌شدن ماکروفاژها توسط سلول‌های Th1. **A.** ماکروفاژها به وسیلهٔ واکنش‌های متقابل CD40L-CD40 و نیز اینترفرون – γ (IFN-γ) تولید شده توسط سلول‌های Th1 فعال می‌شوند و اعمال متعددی انجام می‌دهند؛ یعنی میکروب‌ها را می‌کشند، التهاب را تحریک می‌کنند و توانایی سلول‌ها را در عرضه آنتی‌ژن افزایش می‌دهند. **B.** پاسخ‌های اصلی ماکروفاژها به واسطه مسیر فعال‌سازی کلاسیک فعال می‌شود، و نقش‌های آنها در دفاع وابسته به سلول میزبان فهرست شده‌اند. ماکروفاژها در جریان واکنشهای ایمنی ذاتی نیز فعال می‌شوند و اعمال مشابهی را انجام می‌دهند (فصل ۴ را ببینید). IL، interleukin؛ MHC، major histocompatibility complex؛ NO، nitric oxide؛ ROS، reactive oxygen species؛ TNF، tumor necrosis factor.

سینرژیک می‌شوند و همراه با یکدیگر محرک‌های قوی برای فعال‌شدن ماکروفاژها هستند. سیگنال‌های CD40، فاکتورهای نسخه‌برداری NF-κB (فاکتور هسته‌ای κB) و AP1 (پروتئین فعال‌سازی ۱) را فعال کرده، و همان طور که پیشتر اشاره شد، IFN-γ، فاکتور نسخه‌برداری STAT-1 را فعال می‌سازد. این فاکتورهای نسخه‌برداری با یکدیگر، بروز ژن کدکننده چندین آنزیم که در فاگولیزوزوم‌های ماکروفاژها جا گرفته‌اند را القا می‌کنند؛ از قبیل نیتریک اکسید سنتاز القایی (iNOS) که تولید نیتریک اکساید (NO) را تحریک می‌کند؛ و آنزیم‌های لیزوزومی. فعال‌شدن ماکروفاژ همچنین در ارتباط با تجمع آنزیم فاگوسیت اکسیداز در غشای فاگولیزوزوم است، که تولید واسطه‌های فعال اکسیژن (ROS) را القا می‌کند (اگرچه این مورد در ماکروفاژها نسبت به نوتروفیل‌ها کمتر برجسته است). نیازمندی به واکنش‌های متقابل بین مولکول‌های CD40 بر سطح ماکروفاژها و CD40L بر سطح سلول‌های T نشان می‌دهد که

ماکروفاژهای عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن به سلول‌های T (یعنی ماکروفاژهایی که حامل میکروب‌های درون سلولی هستند) در واقع ماکروفاژهایی هستند که در تماس با سلول‌های T قرار گرفته و بنابراین به طور مؤثری توسط سلول‌های T فعال شده‌اند.

ماکروفاژهای فعال‌شده میکروب‌های فاگوسیتوز شده را می‌کشند و این عمل را به طور عمده با تولید NO، ROS و آنزیم‌های لیزوزومی انجام می‌دهند. همه این عوامل میکروب‌کش قوی، درون لیزوزوم‌های ماکروفاژها تولید می‌شوند و میکروب‌های بلعیده شده را پس از ادغام فاگوزوم‌ها با لیزوزوم‌ها از بین می‌برند (شکل ۱۷-۴ را ببینید). این مواد سمی ممکن است به درون بافت‌های مجاور نیز آزاد شوند و در آنجا میکروب‌های خارج سلولی را بکشند و به بافت‌های طبیعی آسیب رسانند.

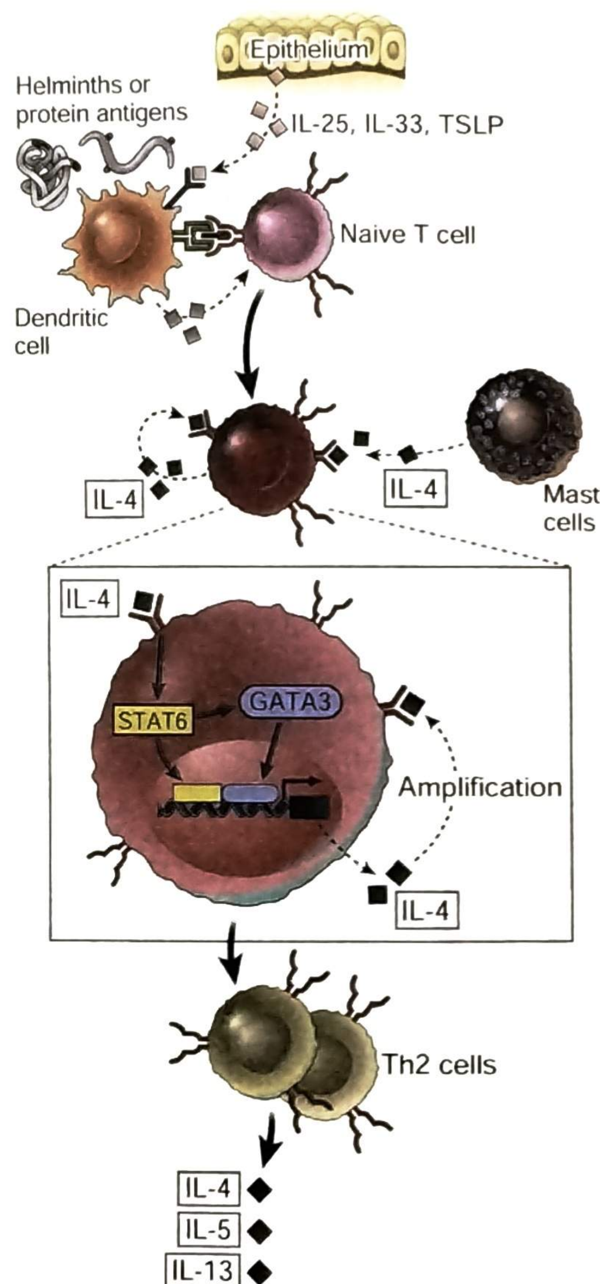
نقایص ایمنی ارثی اهمیت حیاتی سلول‌های Th1 را در ایمنی وابسته به سلول علیه پاتوژن‌های داخل سلولی را مشخص کرده‌اند. موتاسیون‌های هموزیگوت متفاوت که بر پذیرنده IFN-γ، IL-12، پذیرنده IL-12 و STAT1 تأثیر می‌گذارند، باعث نقایص در تکامل سلول‌های Th1 می‌شوند. بیماران مبتلا به این موتاسیون‌های ارثی، مستعد ابتلا به عفونت با *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* *(mycobacterium tuberculosis)*، مایکوباکتریوم‌های محیطی با ویرولانس پایین، و سویه تضعیف شده *مایکوباکتریوم بوویس* *(mycobacterium bovis)* مورد استفاده در واکسن باسیلوس کالمت گرین (BCG) می‌باشند. این اختلالات را در یک گروه به نام استعداد مندلی به بیماری مایکوباکتریایی **(Mendelian susceptibility to mycobacterial disease)** معرفی می‌کنند. این بیماران همچنین مستعد ابتلا به عفونت با باکتری‌های درون سلولی دیگر از جمله *سالمونلا*، و تک یاخته‌های انگلی هستند که نقش حیاتی پاسخ Th1 در دفاع علیه میکروب‌های درون سلولی را بیشتر نشان می‌دهد. تعداد اندکی از بیماران، بر علیه IFN-γ خود، اتوآنتی‌بادی‌هایی تولید می‌کنند و به علاوه مستعد ابتلا به عفونت‌های مایکوباکتریایی هستند. افراد با موتاسیون‌های ارثی در CD40L **(سندرم هایپر IgM وابسته به X)** و موش‌های حذف ژن شده فاقد CD40 یا CD40L به شدت مستعد عفونت با میکروب‌های درون سلولی به ویژه قارچ *پنوموسیستیس ژیرووسی* *(Pneumocystis jiroveci)* هستند (فصل ۲۱ را ببینید)، که نیازمند فعال‌سازی ماکروفاژ وابسته به سلول T برای ریشه کنی می‌باشند. این بیماران و موش‌های حذف ژن شده، علاوه بر نقایص ذکر شده، به دلیل نقش حیاتی واکنش متقابل CD40L-CD40 در فعال‌شدن سلول B (فصل ۱۲ را ببینید)، دارای نقص در تولید آنتی‌بادی وابسته به سلول T یاریگر نیز می‌باشند.

ماکروفاژهای فعال شده توسط سلول‌های Th1 در چندین واکنش دیگر دفاع میزبان دخالت می‌کنند (شکل ۷-۱۰ را ببینید). آنها، *التهاب* را به طور عمده از راه ترشح سایتوکاین‌ها از جمله TNF و IL-1 که تعداد بیشتری از لکوسیت‌ها را فراخوانی می‌کنند، توانایی میزبان را برای تخریب پاتوژن‌های عفونی افزایش می‌دهند. ماکروفاژهای فعال می‌توانند تقویت‌کنندهٔ پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول باشند که این اثر را به واسطهٔ تبدیل به APC هایی کارآمدتر به دلیل افزایش سطح مولکول‌های دخیل در پردازش آنتی‌ژن و نیز افزایش بروز مولکول‌های MHC-II و کمک محرک‌ها و از طریق تولید سایتوکاین‌ها (همچون IL-12) که تمایز لنفوسیت T را به سلول‌های مجری تحریک می‌کنند، انجام می‌دهند.

برخی از آسیب‌های بافتی ممکن است به طور طبیعی همراه با واکنش‌های ایمنی با واسطهٔ سلول Th1 علیه میکروب‌ها باشند، زیرا فرآورده‌های میکروب‌کش آزاد شده توسط ماکروفاژها و نوتروفیل‌های فعال قادر به آسیب‌رسانی به بافت طبیعی می‌باشند و بین میکروب‌ها و بافت میزبان تمایزی قائل نیستند. این آسیب بافتی معمولاً زمانی که عفونت از بین می‌رود برطرف می‌گردد. با این حال، واکنش‌های بیش از حد Th1، دلیل آسیب بافتی در بسیاری از بیماری‌های التهابی مزمن می‌باشد (**فصل ۱۹** را ببینید).

زیر رده Th2

سلول‌های Th2 مکانیسم‌های دفاعی وابسته به آنتی‌بادی‌های IgE، ائوزینوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها را در جهت مبارزه با میکروب‌ها، فعال می‌سازند. این واکنش‌ها برای ریشه کنی عفونت‌های کرمی و احتمالاً برای حذف سایر میکروب‌ها در بافت‌های مخاطی نیز مهم می‌باشند، این سلول‌ها در شکل‌گیری بیماری‌های آلرژیک



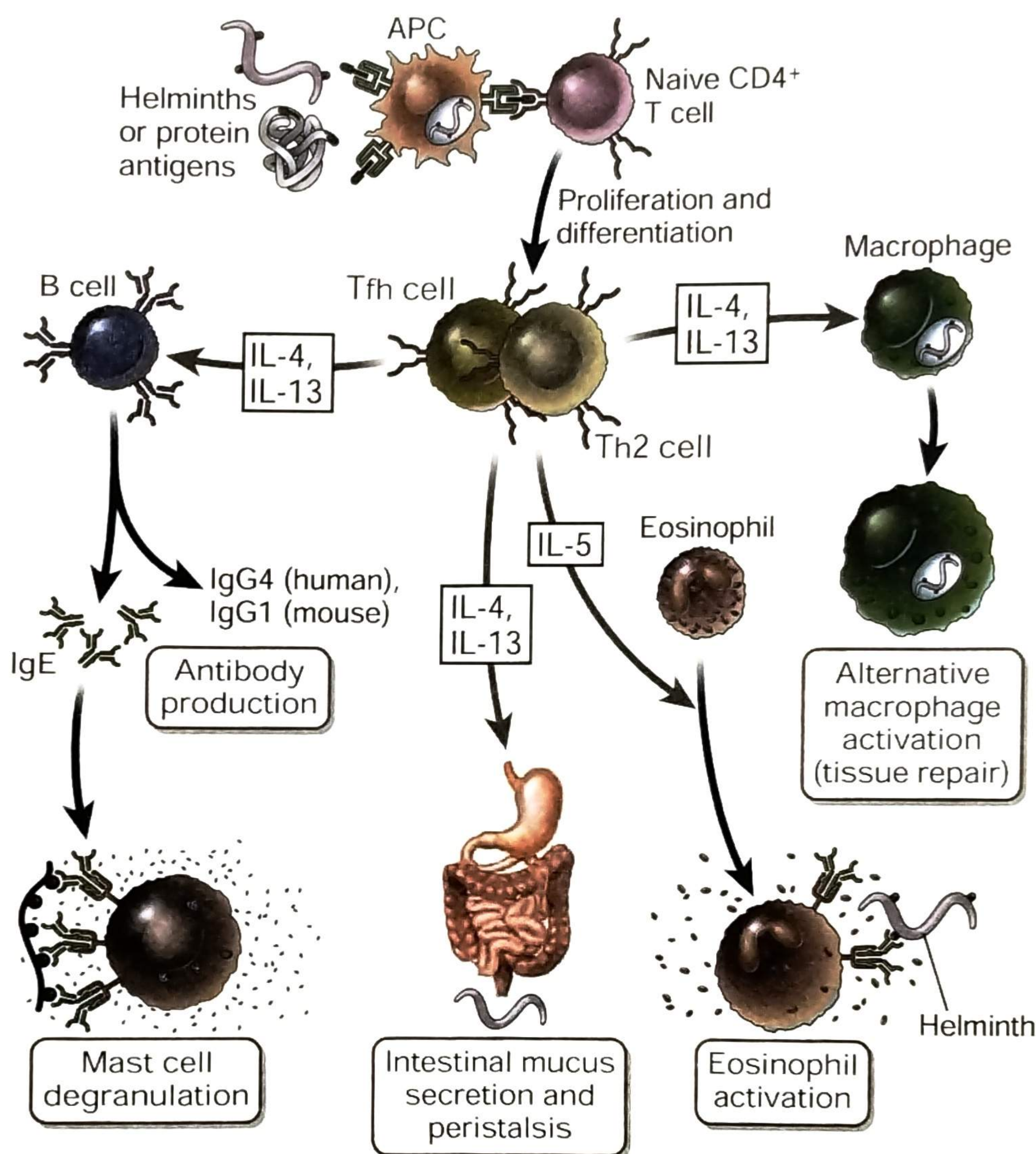
شکل ۸–۱۰. تکامل سلول‌های Th2. سلول‌های دندریتیک می‌توانند از طریق مکانیسم‌هایی که به خوبی مشخص نشده‌اند، در پاسخ به سایتوکاین‌های تولید شده از اپی‌تلیوم، به القا کننده‌های Th2 تبدیل شوند. اینترلوکین- ۴ (IL-4) تولید شده توسط خود سلول‌های T فعال یا توسط ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها به خصوص در پاسخ به کرم‌ها، فاکتورهای نسخه‌برداری GATA-3 و STAT6 را فعال می‌کند که این فاکتورها تمایز سلول‌های $T\ CD4^+$ بکر را به زیر ردهٔ Th2 تحریک می‌کنند. IL-4 تولید شده توسط سلول‌های Th2 این پاسخ را تقویت می‌نماید و تکامل سلول‌های Th1 و Th17 را مهار می‌کند. TSLP، Thymic stromal lymphopoietin.

نقش مرکزی دارند (فصل ۲۰ را ببینید.) به علاوه تصور می‌شود که سلول‌های Th2 در ترمیم بافتی حائز اهمیت هستند.

تکامل سلول‌های Th2

تمایز Th2 در پاسخ به کرم‌ها و آلرژن‌ها رخ می‌دهد و وابسته به سایتوکاین IL-4 می‌باشد (شکل ۸–۱۰). از آنجا که IL-4 سایتوکاین اصلی در تکامل Th2 می‌باشد، و خود یک محصول سلول‌های Th2 است، در مورد منبع IL-4 جهت شروع پاسخ‌های Th2، ابهاماتی وجود دارد. این سایتوکاین ممکن است توسط سلول‌های T تحریک شده به وسیله آنتی‌ژن، ماست‌سل‌ها و احتمالاً سلول‌های لنفوئیدی ذاتی گروه ۲ (ILC2، **فصل ۴** را ببینید) و دیگر سلول‌های مجاور سلول T فعال شده، تولید شده باشد. دیگر سایتوکاین‌هایی که ممکن است تکامل سلول‌های Th2 را پیش ببرند شامل IL-25، IL-33 و لنفوپوئتین استرومایی تیموس (TSLP) هستند که توسط سلول‌های اپی‌تلیال آسیب دیده و دیگر سلول‌ها، تولید می‌شوند و در فعال‌سازی ILC2 درگیر هستند.

IL-4 تکامل Th2 را از طریق فعال‌سازی فاکتور نسخه‌برداری STAT6 تحریک می‌کند که همراه با سیگنال‌های TCR، بروز GATA-3 را القاء می‌کند (شکل ۸–۱۰ را ببینید). GATA-3 یک فاکتور نسخه‌برداری است که برای بروز سایتوکاین‌های Th2 شامل IL-4، IL-5 و IL-13 مورد نیاز می‌باشد. GATA-3 از طریق واکنش متقابل مستقیم با پروموترهای ژن‌های این سایتوکاین‌ها و همچنین از طریق ایجاد تغییر کروماتینی که منجر به بازشدن لوکوس برای در دسترس قرارگرفتن سایر فاکتورهای نسخه‌برداری می‌شود، عمل می‌کند. این مکانیسم مشابه روشی است که T-BET بروز IFN-γ را تحت تأثیر قرار می‌دهد. GATA-3 به طور پایدار سلول‌های در حال تمایز را به سمت فنوتیپ Th2 متعهد می‌سازد و از طریق یک حلقه بازخوردی مثبت، بروز خود را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، GATA-3، تمایز Th1 را با مهار بروز زنجیره سیگنال‌رسانی پذیرنده IL-12 متوقف می‌سازد. موش‌های حذف ژن‌شدهٔ فاقد IL-4، STAT6 یا GATA-3 در پاسخ‌های Th2 دچار نقص می‌باشند.



شکل ۹-۱۰. اعمال سلول‌های Th2. سلول‌های $CD4^+$ T که به سلول‌های Th2 تمایز می‌یابند، IL-4، IL-5 و IL-13 ترشح می‌کنند. IL-4 (و IL-13) بر روی سلول‌های B اثر می‌کنند تا تولید آنتی‌بادی‌های متصل شونده به ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها مثل IgE را تحریک کنند. کمک به تولید آنتی‌بادی می‌تواند به واسطه سلول‌های T یاریگر فولیکولار (Tfh) که سایتوکاین‌های Th2 را ترشح کرده، در اندام‌های لنفاوی مقیم بوده و سلول‌های Th2 کلاسیک نیستند، صورت گیرد. IL-5 ائوزینوفیل‌ها را تحریک می‌کند که پاسخی مهم در جهت دفاع علیه عفونت‌های کرمی می‌باشد. IL-4 و IL-13 در ایمنی سدهای مخاطی دخیل می‌باشند و مسیر فرعی فعال شدن ماکروفاژ را القاء و مسیر کلاسیک فعال‌شدن ماکروفاژ با واسطهٔ Th1 را مهار می‌کنند. APC، Antigen-presenting cell؛ Ig، immunoglobulin؛ IL، interleukin.

اعمال سلول‌های Th2

سلول‌های Th2 واکنش‌های ایمنی با واسطه IgE، ماست‌سل و ائوزینوفیل را تحریک می‌کنند که عفونت‌های کرمی را از بین می‌برد و ترمیم بافت را افزایش می‌دهد (شکل ۹-۱۰). کرمها درشت‌تر از آن هستند که توسط نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها فاگوسیتوز شوند و احتمالاً

در مقایسه با اکثر باکتری‌ها و ویروس‌ها در برابر فعالیتهای میکروب‌کشی این فاگوسیت‌ها مقاومتر هستند. بنابراین مکانیسم‌های دیگری جهت دفاع علیه عفونت‌های کرمی ضروری است. اعمال سلول‌های Th2 از طریق IL-5 (فعال‌کننده ائوزینوفیل‌ها) و IL-13 (دارای اعمال متنوع) میانجی‌گری می‌شود. سلول‌های Tfh که IL-4 و IL-13 تولید می‌کنند، تولید آنتی‌بادی‌های IgE که در بیشتر واکنش‌های دفاعی با واسطه Th2 نقش دارند، را تحریک می‌کند. ما در ابتدا خصوصیات این سایتوکاین‌ها را شرح داده و سپس نقش آنها را در دفاع میزبان بررسی می‌کنیم.

اینترلوکین ـ ۴ (IL-4)

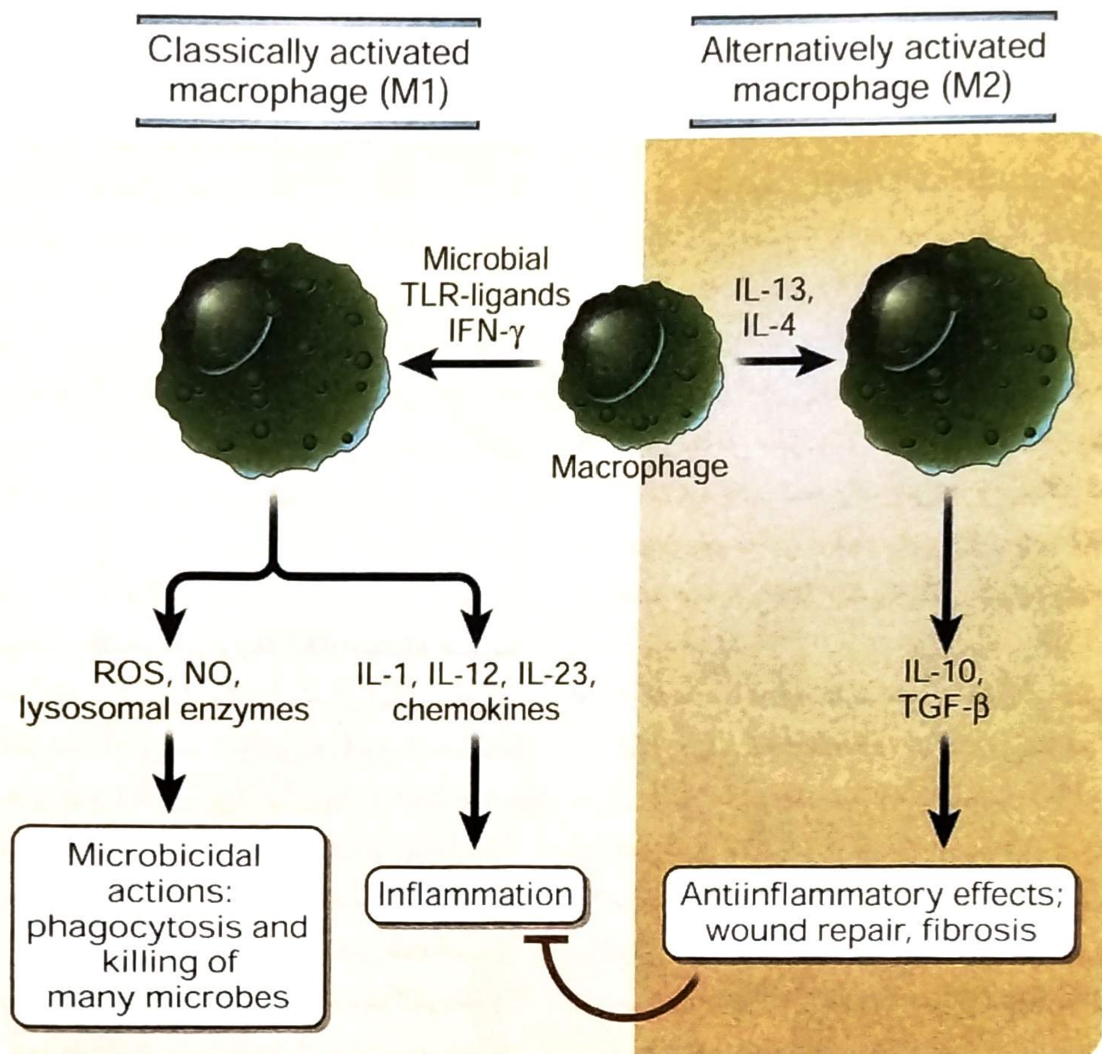
IL-4 سایتوکاین مشخصهٔ زیرردهٔ Th2 است که هم به عنوان القاءکننده و هم سایتوکاین مجری این سلول‌ها عمل می‌کند. این سایتوکاین عضوی از خانوادهٔ سایتوکاین‌های نوع I دارای چهار مارپیچ ـ α است. منابع سلولی اصلی IL-4، لنفوسیت‌های $CD4^+$ T از زیرردهٔ Th2، ماست‌سل‌های فعال شده هستند. پذیرندهٔ IL-4 از یک زنجیرهٔ α اتصال‌یابنده به سایتوکاین تشکیل شده است که یکی از اعضای خانوادهٔ پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع I می‌باشد و همراه با زنجیرهٔ γ_c موجود در سایر پذیرنده‌های سایتوکاینی بروز می‌کند. پذیرندهٔ IL-4R$\alpha\gamma$c با استفاده از مسیر JAK-STAT (شامل JAK1، JAK3 و STAT6) و نیز از طریق مسیری که شامل پروتئین سوبسترای پاسخ انسولین (insulin response substrate [IRS]) به نام IRS-2 می‌باشد، سیگنال مخابره می‌کند. STAT6 فعال شده نسخه‌برداری از ژنهایی را القاء می‌کند که مسئول بسیاری از اعمال این سایتوکاین می‌باشند. پذیرنده‌های IL-4 و IL-13، یکی از دو زنجیره‌هایشان را به اشتراک می‌گذارند (که در ادامه شرح داده خواهد شد).

IL-4 دارای اعمال مهمی بر روی انواع متعددی از سلول‌ها است.

- ***IL-4 (و IL-13) تولید شده توسط سلول‌های Tfh تعویض کلاس (class switching) زنجیرهٔ سنگین Ig به ایزوتایپ IgE را در سلول‌های B تحریک می‌کند.*** مکانیسم‌های کلاس سوئیچینگ در فصل ۱۲ شرح داده شده‌اند. IgE میانجی اصلی واکنش‌های ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژیک) می‌باشد (فصل ۲۰ را ببینید). IL-4 سوئیچینگ به IgG4 (در انسان یا مشابه آن در موش یعنی IgG1) را نیز افزایش می‌دهد، اما اهمیت این نقش IL-4 نامشخص است، به این علت که این زیرکلاس‌های IgG به پذیرنده‌های Fc فاگوسیتی متصل نمی‌شوند یا کمپلمان را فعال نمی‌کنند (فصل ۱۳ را ببینید).
- ***IL-4 تکامل سلول‌های مجری Th2 را از سلول‌های $CD4^+$ T بکر تحریک می‌کند و ممکن است به عنوان یک فاکتور رشد برای سلول‌های Th2 تمایز یافته عمل می‌کند.*** نقش IL-4 پیشتر مورد بحث قرار گرفته است.
- ***IL-4 به همراه IL-13 در فعال‌سازی ماکروفاژ در شکل فرعی (alternative) شرکت می‌کند که متفاوت از پاسخ ماکروفاژ به IFN-γ است.*** IL-4 و IL-13، فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژ با میانجیگری IFN-γ را سرکوب می‌نمایند و بنابراین دفاع علیه میکروب‌های درون سلولی را که توسط فاگوسیت‌ها از بین می‌روند مهار می‌کنند. مسیر فعال‌سازی فرعی ماکروفاژها در ادامه شرح داده می‌شود.
- ***IL-4 (و IL-13) حرکات دودی را در مجرای گوارشی تحریک می‌کنند و IL-13 ترشح موکوس را از سلول‌های اپی‌تلیال مجاری هوایی و روده افزایش می‌دهد.*** هر دوی این اعمال در حذف میکروب‌ها در سطوح اپی‌تلیال مشارکت می‌کنند.
- ***IL-4 و IL-13 فراخوانی لکوسیت‌ها به خصوص ائوزینوفیل‌ها را تحریک می‌کنند.*** این اثر از طریق افزایش بروز مولکول‌های چسبان بر روی اندوتلیوم و نیز ترشح کموکاین‌های متصل‌شونده به پذیرنده‌های کموکاین بارز شده بر روی ائوزینوفیل‌ها انجام می‌شود.

اینترلوکین ۱۳ (IL-13)

IL-13 از نظر ساختمانی و عملکردی مشابه IL-4 بوده و همچنین نقش کلیدی در دفاع علیه کرم‌ها (فصل ۱۶ را ببینید) و در بیماری‌های آلرژیک (فصل ۲۰ را ببینید) ایفا می‌کند. IL-13، عضوی از خانواده سایتوکاین‌های دارای ۴



شکل ۱۰-۱۰. فعال‌شدن کلاسیک و آلترناتیو ماکروفاژ. محرک‌های مختلفی ماکروفاژهای بافت را فعال می‌کنند تا به جمعیت‌های مجزا از نظر عملکرد تکامل پیدا کنند. ماکروفاژهای فعال شده به صورت کلاسیک، توسط فرآورده‌های میکروبی و سایتوکاین‌ها به خصوص اینترفرون - γ ($IFN-\gamma$) القاء می‌شوند و این ماکروفاژها میکروب‌کش می‌باشند و در التهاب بالقوه مضر، دخیل می‌باشند. ماکروفاژهای فعال شده به صورت آلترناتیو توسط اینترلوکین - ۴ (IL-4) و IL-13 تولید شده توسط سلول‌های Th2 و سایر لکوسیت‌ها القاء می‌شوند و در جهت کنترل التهاب عمل می‌کنند و ممکن است ترمیم بافتی و فیبروز را هم تحریک کنند. برخی از شواهد پیشنهاد می‌کند که ماکروفاژهای M2 زیر جمعیت‌هایی تشکیل می‌دهند که برخی عمدتاً ضد التهابی بوده و برخی دیگر مسئول ترمیم بافتی هستند. NO، Nitric oxide؛ ROS، reactive oxygen spicies؛ $TGF-\beta$، transforming growth factor-β؛ TLR، Toll-like receptor.

مارپیچ α نوع ۱ است. IL-13 به طور عمده توسط زیر رده Th2 تولید می‌شود اما گروه ILC2ها و دیگر لکوسیت‌ها نیز ممکن است این سایتوکاین را تولید کنند. پذیرنده IL-13، هترودایمری است که از زنجیره $IL-4R\alpha$ و زنجیره $IL-13R\alpha1$ تشکیل شده است. این کمپلکس می‌تواند به هر دو سایتوکاین IL-4 و IL-13 با میل پیوندی زیاد متصل شده و از مسیر JAK1، JAK3 و STAT6 سیگنال‌رسانی کند. این پذیرنده بر روی سطح سلول‌های متنوعی بروز می‌کند که شامل سلول‌های B، فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، DCها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها، فیبروبلاست‌ها، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های اپی‌تلیال برونشیال می‌باشند.

IL-13 به همراه IL-4 در دفاع بر علیه کرم‌ها و در التهاب آلرژیک عمل می‌کند. بعضی عملکردهای IL-13 با IL-4 هم‌پوشانی دارد ولی سایر عملکردها مجزاست. هر دو

سایتوکاین IL-13 و IL-4 قادر به فعال‌سازی سلول‌های B جهت تعویض کلاس به IgE و برخی ایزوتایپ‌های IgG و همچنین فراخوانی لکوسیت‌ها می‌باشند. همچنین هر دو در فعال شدن فرعی ماکروفاژ نقش دارند. IL-13 ترشح موکوس را توسط سلول‌های اپی‌تلیال مجاری هوایی تحریک می‌کند که یک جزء مهم واکنش‌های آلرژیک همچون آسم می‌باشد. برخلاف IL-4، IL-13 در تمایز سلول‌های Th2 مشارکت نمی‌کند.

اینترلوکین ـ ۵ (IL-5)

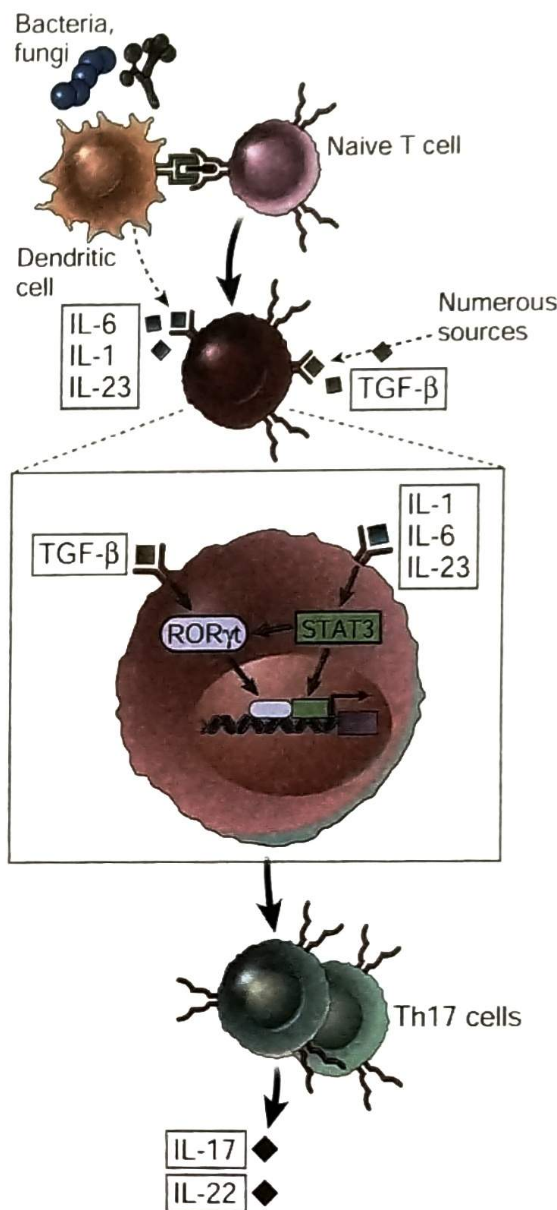
IL-5 یک فعال‌کنندهٔ ائوزینوفیل‌ها است و یک ارتباط اساسی بین فعال‌شدن سلول‌های T و التهاب ائوزینوفیلی برقرار می‌کند. IL-5 هومودایمری از یک پلی‌پپتید، حاوی یک دومین متشکل از چهار مارپیچ ـ α می‌باشد و عضوی از خانوادهٔ سایتوکاین نوع I است. IL-5 به طور عمده به وسیلهٔ سلول‌های Th2 و ILC2 تولید می‌شود. پذیرندهٔ IL-5 هترودایمری است که از یک زنجیره α منحصر به فرد و یک زنجیره β مشترک (βc) که بخشی از پذیرنده‌های GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factor) و IL-3 می‌باشد، تشکیل شده است (شکل ۲۳-۷ را ببینید). مسیر اصلی انتقال سیگنال القا شده توسط IL-5، با دخالت JAK2 و STAT3 می‌باشد.

اعمال اصلی IL-5 تحریک رشد و تمایز ائوزینوفیل‌ها و فعال‌کردن ائوزینوفیل‌های بالغ می‌باشند. ائوزینوفیل‌های فعال‌شده قادر به کشتن کرم‌ها هستند. ائوزینوفیل‌ها پذیرنده‌های Fc با ویژگی برای IgA و برخی آنتی‌بادی‌های IgG را بارز می‌کنند و در نتیجه می‌توانند به میکروب‌های پوشیده شده (اوپسونیزه شده) با این آنتی‌بادی‌ها نظیر کرم‌ها متصل شوند.

نقش سلول‌های Th2 در دفاع میزبان

سلول‌های Th2 در دفاع علیه عفونت‌های کرمی و دیگر عفونت‌ها از طریق چندین مکانیسم عمل می‌کنند (شکل ۹-۱۰ را ببینید).

- ***واکنش‌هایی با واسطهٔ IgE و ائوزینوفیل.*** IL-4 و IL-13 تولید آنتی‌بادی‌های IgE اختصاصی علیه کرم‌ها را تحریک می‌نماید که ممکن است ماست‌سل‌ها را در محل عفونت فعال نماید. IL-5 ائوزینوفیل‌ها را فعال می‌کند و این سلول‌ها محتویات گرانولی همچون پروتئین بازی اصلی و پروتئین کاتیونی اصلی را آزاد می‌کنند که حتی قادر به تخریب پوشش محکم کرم‌ها هستند (فصل ۱۶ را ببینید).
- در واکنش‌های آلرژیک، IgE همچنین سطح ماست‌سل را پوشانده و در مواجهه با آنتی‌ژن، دگرانولاسیون آنها را القا می‌کند (فصل ۲۰ را ببینید).
- ***دفاع میزبان در سدهای مخاطی.*** سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های Th2 در متوقف کردن ورود میکروب‌ها و افزایش خروج آنها از اندام‌های مخاطی با تحریک تولید موکوس و حرکات دودی (peristalsis) در روده نقش دارند. بنابراین، سلول‌های Th2 نقش مهمی در دفاع میزبان در سدهای در تماس با محیط خارج که گاهی اوقات *ایمنی سدی* (barrier immunity) نامیده می‌شوند، دارا هستند.
- ***فعال‌شدن فرعی (آلترناتیو) ماکروفاژ و ترمیم بافت.*** IL-4 و IL-13 قادر به فعال‌سازی ماکروفاژها می‌باشند تا آنزیم‌های افزایش دهنده سنتز کلاژن و فیبروز را بیان کنند. پاسخ ماکروفاژ به سایتوکاین‌های Th2 **فعال‌شدن آلترناتیو ماکروفاژ (alternatie macrophage activation)** نامیده می‌شود (شکل ۱۰-۱۰) تا از فعال‌شدن ماکروفاژ توسط IFN-γ که در ابتدا شناسایی گردید (و به همین دلیل کلاسیک نامگذاری شد) و منجر به اعمال میکروب‌کشی قوی و التهاب می‌گردد، افتراق داده شود (شکل ۷-۱۰ را ببینید). ماکروفاژهایی که از مسیر فرعی فعال شده‌اند (ماکروفاژ M_2 نیز نامیده می‌شوند) سایتوکاین‌هایی تولید می‌کنند که التهاب را پایان داده و ترمیم بعد از ایجاد انواع مختلف صدمات بافتی را آغاز می‌کنند. این ماکروفاژها مشابه خود سلول‌های Th2، از طریق ترشح فاکتورهای رشدی که تکثیر فیبروبلاست (فاکتور رشد مشتق از پلاکت [platelet-derived growth factor])، سنتز کلاژن (transforming growth factor [TGF-β], IL-13)، و ایجاد رگ خونی جدید یا آنژیوژنز (فاکتور رشد فیبروبلاستی) را تحریک می‌کنند؛ باعث شکل‌گیری



شکل ۱۱-۱۰. تکامل سلول‌های Th17. اینترلوکین - ۱ (IL-1) و IL-6 تولید شده توسط سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APC ها) و TGF-β تولید شده توسط انواعی از سلول‌ها فاکتورهای نسخه‌برداری RORγt و STAT3 را فعال می‌کنند که تمایز سلول‌های T CD4$^+$ را به زیر رده Th17 تحریک می‌نمایند. IL-23 که توسط APC ها به ویژه در پاسخ به قارچ‌ها تولید می‌شود، سلول‌های Th17 را پایدار می‌کند. TGF-β پاسخ‌های Th17 را به صورت غیرمستقیم از طریق سرکوب سلول‌های Th1 و Th2 پیش می‌برد که هر دوی این زیر رده‌ها تمایز Th17 را مهار می‌کنند (نشان داده نشده است). IL-21 تولید شده توسط سلول‌های Th17 این نوع پاسخ را تقویت می‌کند.

اسکار می‌شوند. سایتوکاین‌های Th2 فعال‌شدن ماکروفاژ از راه کلاسیک را سرکوب می‌کنند و با پاسخ‌های ایمنی حفاظتی وابسته به Th1 علیه عفونت‌های داخل سلولی تداخل ایجاد می‌کنند (فصل ۱۶ را ببینید). اگرچه تفکیک فعال‌شدن ماکروفاژ به کلاسیک و فرعی، برای درک هتروژنی ماکروفاژها مفید است، اما زیر جمعیت‌های دیگری نیز توصیف شده‌اند و ماکروفاژهای M1 و M2 احتمالاً زیررده‌های ثابت و بدون تغییری نیستند.

زیر رده Th17

زیر رده Th17 عمدتاً در فراخوانی نوتروفیل‌ها و به میزان کمتر مونوسیت‌ها به موضع عفونت و التهاب دخالت دارد. تعدادی از سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های Th17، در جهت حفظ یکپارچگی سدهای اپی‌تلیالی، عمل می‌کنند. این فعالیت‌ها برای تخریب باکتری‌ها و قارچ‌ها، میکروب‌هایی که توسط فاگوسیت‌ها از بین می‌روند، و لایه‌های اپی‌تلیال آسیب دیده در حال ترمیم، ضروری هستند، همچنین به طور مشخص در بیماری‌های مزمن التهابی شرکت می‌کنند.

تکامل سلول‌های Th17

تکامل سلول‌های Th17 توسط سایتوکاین‌های پیش التهابی تولیدشده در پاسخ به باکتری‌ها و قارچ‌ها تحریک می‌شود (شکل ۱۱-۱۰). انواع مختلف باکتری‌ها و قارچ‌ها بر روی DCها و ماکروفاژها عمل می‌نمایند و باعث تحریک تولید سایتوکاین‌ها از جمله IL-6، IL-1 و IL-23 می‌شوند که همهٔ آنها تمایز سلول‌های T CD4$^+$ به زیر رده Th17 را تحریک می‌کنند. اشغال لکتین دکتین - ۱ روی سلول‌های دندریتیک توسط گلوکان‌های قارچی، یک سیگنال جهت تولید این سایتوکاین‌ها می‌باشد. ترکیبی از سایتوکاین‌های پیش برندهٔ تکامل Th17 نه تنها در پاسخ به میکروب‌های خاصی همچون قارچ‌ها تولید می‌شوند، بلکه زمانی که سلول‌های آلوده شده با انواعی از باکتری‌ها و قارچ‌ها دچار آپوپتوز می‌شوند و سپس توسط DCها بلعیده می‌شوند، نیز تولید خواهند شد. در حالی که IL-6 و IL-1 مراحل اولیهٔ تمایز Th17 را تحریک می‌کنند، IL-23 در تکثیر و حفظ

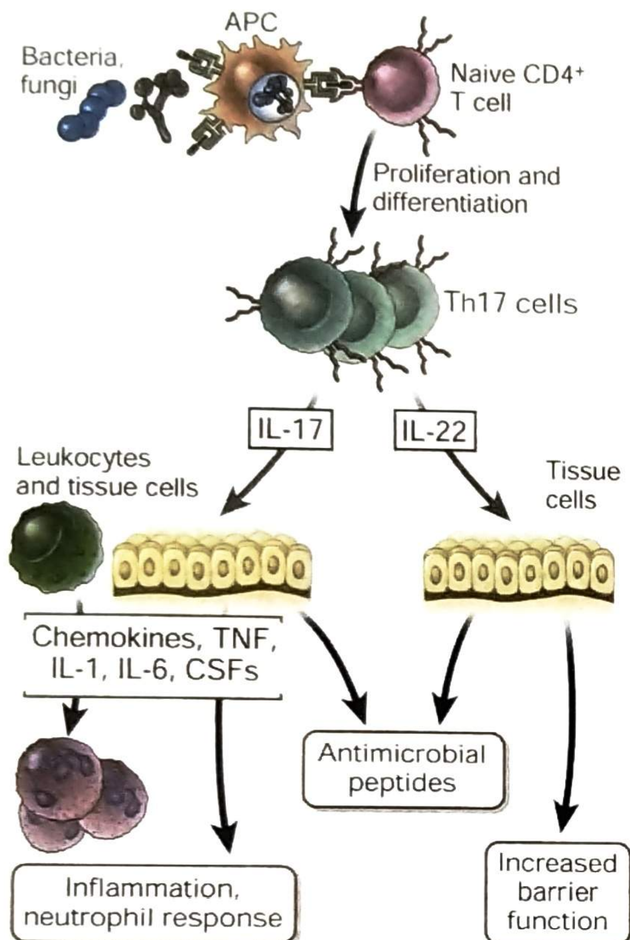
سلول‌های Th17 تمایز یافته با اهمیت‌تر می‌باشد. یک نکته جالب در تکامل Th17 این است که TGF-β که توسط تعداد زیادی از انواع سلول‌ها تولید می‌شود و یک سایتوکاین ضد التهابی است (فصل ۱۵ را ببینید)، تکامل سلول‌های پیش التهابی Th17 را زمانی که سایر واسطه‌های التهابی همچون IL-6 یا IL-1 حضور دارند، تحریک می‌کند. تمایز Th17 به وسیله IFN-γ و IL-4 مهار می‌شود؛ بنابراین به نظر می‌رسد پاسخ‌های قوی Th1 و Th2 تکامل Th17 را سرکوب می‌کنند.

تکامل سلول‌های Th17 وابسته به فاکتورهای نسخه‌برداری RORγt و STAT3 می‌باشد (شکل ۱۱-۱۰ را ببینید). TGF-β و سایتوکاین‌های التهابی، عمدتاً IL-6 و IL-1 با همکاری یکدیگر تولید RORγt، یک فاکتور نسخه‌برداری که عضوی از خانوادهٔ پذیرندهٔ اسید رتینوئیک می‌باشد، را القاء می‌کنند. RORγt یک پروتئین محدود به سلول T است که توسط ژن *RORC* کد می‌شود، بنابراین گاهی اوقات پروتئین ساخته شده RORc نامیده می‌شود. سایتوکاین‌های التهابی، به خصوص IL-6، فاکتور نسخه‌برداری STAT3 را فعال می‌کنند که با RORγt عمل می‌نماید تا پاسخ Th17 را پیش ببرد.

به نظر می‌رسد سلول‌های Th17 در بافت‌های مخاطی و به ویژه در مجرای گوارشی به فراوانی یافت می‌شوند. این موضوع پیشنهاد می‌کند که محیط بافت، تولید این زیررده را احتمالاً از طریق فراهم‌سازی غلظت بالایی از TGF-β و سایتوکاین‌های التهابی تحت تأثیر قرار می‌دهد. این مشاهده همچنین مؤید آن است که سلول‌های Th17 به خصوص در مبارزه علیه عفونت‌های روده‌ای و در گسترش التهاب روده‌ای پاتولوژیک با اهمیت می‌باشند. تکامل سلول‌های Th17، در مجرای گوارشی وابسته به میکروبیوم روده می‌باشد؛ در موش، باکتری‌های کومنسال مرتبط با گونه *کلستریدیوم* القاکننده قوی سلول‌های Th17 هستند.

اعمال سلول‌های Th17

سلول‌های Th17 برای مبارزه با میکروب‌ها از طریق فراخوانی لکوسیت‌ها، عمدتاً نوتروفیل‌ها به جایگاه‌های عفونت عمل می‌نماید (شکل ۱۲-۱۰). فاگوسیتوز به وسیله نوتروفیل‌ها مکانیسم دفاعی اصلی علیه بسیاری از باکتری‌ها و قارچ‌های شایع است که می‌توانند در خارج از سلول‌ها زنده



شکل ۱۲-۱۰. اعمال سلول‌های Th17. سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های Th17 تولید موضعی کموکاین‌ها را تحریک می‌کنند که موجب فراخوانی نوتروفیل‌ها و سایر لکوسیت‌ها می‌شوند، تولید پپتیدهای ضدمیکروبی (دیفنسین‌ها) را افزایش می‌دهند و اعمال سد اپی‌تلیال را تقویت می‌کنند. APC، Antigen-presenting cell؛ CSF، Colony stimulating factor؛ TNF، tumor necrosing factor.

بمانند، اما در فاگولیزوزوم نوتروفیل‌ها، از بین می‌روند. سلول‌های Th17 به وسیله فراخوانی نوتروفیل‌ها به سمت میکروب‌ها، نقش مهمی در دفاع علیه این عفونت‌ها ایفا می‌کنند. بیشترین اعمال سلول‌های Th17 در دفاع میزبان، توسط IL-17 میانجی‌گری می‌شود، اما سایتوکاین‌های دیگر تولید شده توسط این زیر رده نیز در این روند مشارکت می‌کنند.

اینترلوکین ـ ۱۷ (IL-17)

IL-17 یک سایتوکاین غیرمعمول می‌باشد زیرا نه سایتوکاین

و نه پذیرنده آن شباهتی به هیچ یک از سایتوکاین‌های شناخته شده دیگر و پذیرنده‌شان ندارد. خانوادهٔ IL-17 شامل شش پروتئین مرتبط از نظر ساختاری است که در بین آنها IL-17A و IL-17F بیشترین شباهت را با یکدیگر دارند و اعمال ایمونولوژیک این خانواده سایتوکاینی عمدتاً توسط IL-17A میانجی‌گری می‌شود. IL-17A توسط سلول‌های Th17 و همچنین سلول‌های ILC3 و برخی سلول‌های $T\gamma\delta$ و $CD8^+$ T، تولید می‌شود، پذیرنده‌های IL-17 چند واحدی می‌باشند و بر روی انواع وسیعی از سلول‌ها بارز می‌شوند (فصل ۷ را ببینید).

IL-17 یک واسطه مهم بین ایمنی آداپتیو وابسته به سلول T و پاسخ التهابی حاد می‌باشد که در فصل ۴ به عنوان یکی از مهم‌ترین واکنش‌های ایمنی ذاتی مطرح شد. زمانی که سلول‌های Th17 فعال می‌شوند، این واکنش‌ها طولانی‌تر و شدیدتر از چیزی است که در ایمنی ذاتی، یعنی زمانی که سلول‌های T درگیر نیستند، دیده می‌شود.

IL-17 در دفاع میزبان نقش‌های مهم بسیاری را ایفا می‌کند.

- ***IL-17 واکنش‌های التهابی غنی از نوتروفیل را القاء می‌کند.*** IL-17 تولید کموکاین‌ها از جمله IL-8 و سایر سایتوکاین‌ها از جمله TNF را القاء می‌کند که باعث فراخوانی نوتروفیل‌ها و به مقدار کمتر مونوسیت‌ها به جایگاه فعال‌شدن سلول T می‌شوند. این سایتوکاین همچنین تولید نوتروفیل را از طریق افزایش تولید G-CSF و افزایش بروز پذیرنده‌های آن افزایش می‌دهد. نوتروفیل‌های فراخوانده شده، باکتری و قارچ را بلع و تخریب می‌کنند.
- ***IL-17 تولید مواد ضدمیکروبی را تحریک می‌نماید؛*** از جمله تولید دیفنسین‌ها از انواع متعددی از سلول‌ها را القاء می‌نماید (فصل ۴ را ببینید).

سایر سایتوکاین‌های Th17

IL-22 عضوی از خانوادهٔ سایتوکاینی نوع II می‌باشد. این سایتوکاین توسط سلول‌های T فعال به خصوص سلول‌های Th17 و برخی از سلول‌های NK و ILCها تولید می‌شود. پذیرنده IL-22 یک هترودایمر است که در آن یکی از زنجیره‌ها، یکی از اجزاء پذیرنده IL-10 نیز می‌باشد. این پذیرنده از طریق JAK1 و TYK2 و STAT3، انتقال سیگنال می‌کند. IL-22 در بافت‌های اپی تلیال به خصوص در پوست و مجرای گوارشی توسط سلول‌های Th17 تولید شده و در حفظ انسجام (integrity) اپی‌تلیال عمدتاً از طریق پیشبرد عملکرد سد اپی‌تلیال و تحریک واکنش‌های ترمیمی و القای تولید پپتیدهای ضد میکروبی نقش دارد. همچنین IL-22 در التهاب، تا حدودی با تحریک تولید کموکاین‌ها از اپی‌تلیال شرکت می‌کند، و در نتیجه ممکن است در آسیب بافتی بیماری‌های التهابی دخیل باشد.

IL-21 توسط سلول‌های $CD4^+$ T فعال از جمله سلول‌های Th17 و سلول‌های Tfh تولید می‌شود و اثرات متنوع و وسیعی بر روی سلول‌های B و T و سلول‌های NK دارد. پذیرندهٔ IL-21 متعلق به خانوادهٔ پذیرندهٔ سایتوکاینی نوع I می‌باشد که متشکل از یک زنجیرهٔ متصل شونده به لیگاند و زیرواحد γc است؛ این پذیرنده مسیر سیگنال‌رسانی JAK-STAT را فعال می‌کند که در آن به ویژه نقش STAT3 برجسته می‌باشد. یک عملکرد مهم IL-21، دخالت در پاسخ‌های آنتی‌بادی به خصوص واکنش‌های رخ دهنده در مراکز زایگر است (فصل ۱۲ را ببینید). IL-21 تولید سلول‌های Tfh را تحریک کرده و سلول‌های B را در مراکز زایگر فعال می‌نماید. برخی دیگر از اعمال گزارش شده IL-21، شامل افزایش تکثیر، تمایز و فعالیت اجرایی سلول‌های $CD8^+$ T و سلول‌های NK می‌باشد.

نقش‌های سلول‌های Th17 در دفاع میزبان

عملکرد اساسی سلول‌های Th17 تخریب باکتری‌های خارج سلولی و قارچ‌ها به طور عمده از طریق القاء التهاب نوتروفیلی می‌باشد (شکل ۱۲-۱۰ را مشاهده نمایید). نوتروفیل‌های فراخوانده شده، میکروب‌های خارج سلولی را بلعیده و از بین می‌برند. اهمیت این نقش سلول‌های Th17 به وسیلهٔ بیماری ارثی به نام سندرم هایپر IgE (یا **سندرم جاب [Job's syndrome]**) که به علت موتاسیون در STAT3 و در نتیجه نقص در تکامل Th17 توصیف شده است و با واسطهٔ افزایش استعداد به عفونت‌های باکتریایی و قارچی جلدی مشخص می‌شود. بیماران آبسه‌های متعدد قارچی و باکتریایی در پوست دارند که شبیه آزمایشات الهی

پدیدار شده بر بدن ایوب (Job) می‌باشد که در کتاب مقدس ذکر شده است. عملکرد ناقص Th17 با کاندیدیازیس جلدی مخاطی مزمن هم همراه است. بیماران مبتلا به بیماری سندرم پلی‌اندوکرین خودایمن، اتوآنتی‌بادی‌هایی علیه IL-17 خود تولید می‌کنند و همچنین مبتلا به کاندیدیازیس می‌شوند (**فصل ۱۵** را ببینید)، به طور شگفت‌انگیزی، بیماران با موتاسیون‌هایی در ژن *RORC* که $ROR\gamma^t$ یعنی فاکتور رونویسی معمول سلول‌های Th17 را کد می‌کند، نقص‌هایی نه فقط در تولید IL-17 و بلکه در تولید IFN-γ (سایتوکاین کلاسیک Th1) نیز نشان می‌دهند.

سلول‌های Th17 همچنین در پاتوژنز تعداد زیادی از بیماری‌های التهابی شرکت می‌کنند. پاسخ‌های Th17 با پسوریازیس (Psoriasis)، بیماری التهابی روده، آرتریت روماتوئید و مالتیپل اسکلروزیس در ارتباط هستند. عوامل متوقف‌کننده تکامل یا عملکرد سلول‌های Th17، برای درمان پسوریازیس بسیار مؤثر هستند و اثر آن در سایر بیماریها در حال بررسی است. این آنتاگونیست‌ها در بیماری کرون (Cron's disease)، یک بیماری التهابی روده، مؤثر نبوده‌اند، بنابراین علی‌رغم فراوانی سلول‌های Th17 در روده‌ها، نقش این سلول‌ها در بیماری کرون هنوز مشخص نیست. در تعدادی از بیماری‌های التهابی، IL-17 و IFN-γ هر دو در روند بیماری مشارکت دارند. این دو سایتوکاین ممکن است توسط یک زیررده از سلول‌های Th17 (که تصور می‌شود بسیار بیماری‌زا است)، و یا ترکیبی از سلول‌های Th1 و Th17 در ضایعات، تولید شود.

سلول‌های Th17 به حفظ یکپارچگی سدهای اپی‌تلیال، از جمله دستگاه گوارش، کمک می‌کنند. بخشی از این عملکرد به دلیل این که سلول‌های T به وسیلهٔ تحریک تولید موضعی پپتیدهای ضد میکروبی، ورود میکروب‌های عفونی را از طریق سدها محدود می‌کنند و بخش دیگر به دلیل این که IL-22 بازسازی سلول‌های اپی‌تلیال را پیش می‌برد. ممکن است جمعیت‌های متفاوتی از سلول‌های Th17 در این عملکرد محافظتی و در واکنش‌های پاتولوژیک (بیماری‌زای) ایجاد شده توسط این زیررده درگیر باشند.

اعمال سایر زیررده‌های سلول T یاریگر

اگرچه زیررده‌های Th1، Th2 و Th17 به عنوان سلول‌های مجری شناخته شده از ردهٔ $CD4^+$ هستند، اما چندین جمعیت دیگر از سلول‌های T تولید کننده سایتوکاین توصیف شده‌اند. بعضی از آنها سلول‌های $T\ CD4^+$ هستند و بعضی دیگر به هیچ کدام از رده‌های CD4 یا CD8 تعلق ندارند.

سایر زیررده‌های سلول‌های T مجری $CD4^+$

سایر زیررده‌های سلول‌های $T\ CD4^+$ که سایتوکاین‌های متنوعی را تولید می‌کنند، توصیف شده‌اند، اما اهمیت آنها نسبت به سلول‌های Th1، Th2 و Th17 کمتر مشخص شده است.

- **سلول‌های Th9.** فعال‌شدن سلول‌های $T\ CD4^+$ در حضور سایتوکاین‌های TGF-β و IL-4، باعث ایجاد جمعیتی از سلول‌های مجری می‌شود که عمدتاً IL-9 تولید می‌کنند و بنابراین Th9 نامیده می‌شوند. سلول‌های Th9 در پوست و بافت‌های مخاطی به وفور یافت می‌شوند. IL-9 ماست‌سل‌ها را فعال می‌کند و بسیاری فعالیت‌های گزارش شده دیگر نیز دارد. سلول‌های Th9 در بیماری‌های آلرژیک از جمله درماتیت آتوپیک و آسم، در دفاع علیه انگل‌ها و در واکنش‌های متعدد دیگری نیز نقش دارند.
- **سلول‌های Th22.** سلول‌های Th22 به عنوان سلول‌های $T\ CD4^+$ که IL-22 (یک سایتوکاین شناخته شده سلول‌های Th17) را تولید می‌کنند، اما IL-17 اخیر، تعریف شده‌اند. اعمال IL-22 پیشتر مورد بحث قرار گرفته است.

نقش‌های این زیررده‌ها در دفاع میزبان یا بیماری‌های ایمونولوژیک به خوبی مشخص نشده است، تا حدی به این دلیل که حذف انتخابی هر یک از این زیررده‌ها یا محصولات آنها، امکان‌پذیر نبوده است. علاوه بر این، یک مشخصه نسخه‌برداری منحصر به فرد از این سلول‌ها، به خوبی تعریف نشده است، و این احتمال وجود دارد که آنها حالت‌های گذرایی در تمایز زیررده‌های مشخص‌تر باشند.

سایر سلول‌های T تولید کننده سایتوکاین

علاوه بر سلول‌های $T\ CD4^+$ و $CD8^+$ جمعیت‌های کوچکتری از سلول‌های T وجود دارند که دارای خصوصیات

متمایزی هستند و احتمالاً اعمال تخصصی در دفاع میزبان انجام می‌دهند. بهترین موارد مشخص از این لنفوسیت‌ها، سلول‌های $T\gamma\delta$، سلول‌های NKT و سلول‌های T نامتغیر وابسته به مخاط (mucosa-associated invariant T cell: MAIT) می‌باشند. هر سه این زیر رده‌ها دارای خصوصیات مشترکی هستند که آنها را از سلول‌های $T\,CD4^+$ و $T\,CD8^+$ متمایز می‌سازد. آنها تعداد محدود ولی طیف گسترده‌ای از آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌نمایند که خیلی از آنها پپتید نیستند و توسط مولکول‌های MHC کلاس I و II بر سطح APC ها عرضه نمی‌شوند. پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های $T\gamma\delta$، سلول‌های NKT و سلول‌های MAIT دارای تنوع محدودی هستند و این نکته مشخص می‌کند که هر سه این سلول‌ها جهت شناسایی گروه کوچکی از آنتی‌ژن‌های میکروبی تکامل یافته‌اند. همچنین ممکن است این سلول‌ها به طور عمده علیه آنتی‌ژن‌های خاص پاسخ ندهند، بلکه در محل‌های عفونت و آسیب بافتی، تولید سایتوکاین نمایند. به دلیل این خصوصیت‌ها، اعتقاد بر این است که این جمعیت‌های سلول T در محل‌های تقاطع ایمنی ذاتی و آداپتیو قرار دارند. هر سه نوع سلول در بافت‌های اپی‌تلیال همچون مجرای گوارشی به وفور یافت می‌شوند. اعمال این سلول‌ها شامل موارد ذیل می‌باشد:

- دفاع اولیه علیه میکروب‌های مواجه شده در اپی‌تلیا، قبل از تکامل پاسخ‌های ایمنی آداپتیو.
- مراقبت علیه سلول‌های تحت استرس، از قبیل سلول‌هایی که دچار آسیب DNA شده یا آلوده شده‌اند، و حذف این سلول‌ها.
- تولید سایتوکاین‌هایی که پاسخ‌های ایمنی آداپتیو بعدی را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

سلول‌های $T\gamma\delta$

پذیرنده آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های $T\,CD4^+$ و $T\,CD8^+$ محدود به MHC، هترودایمری متشکل از زنجیره‌های α و β می‌باشد (فصل ۷ را ببینید). نوع دومی از پذیرندهٔ توزیع شده به صورت کلونال وجود دارد که متشکل از هترودایمر زنجیره‌های γ و δ می‌باشد که مشابه زنجیره‌های α و β TCR ها بر روی لنفوسیت‌های $T\,CD8^+$ و $T\,CD4^+$ است.

سلول‌های T بارزکنندهٔ $TCR\gamma\delta$ یک ردهٔ متمایز از سلول‌های T بارزکنندهٔ $\alpha\beta$، که به تعداد بیشتر وجود دارند، می‌باشند. درصد سلول‌های $T\gamma\delta$ به طور گسترده‌ای در بافت‌ها و گونه‌های متفاوت متغیر است؛ اما به طور کلی کمتر از ۵ درصد همهٔ سلول‌های T این فرم از TCR را بارز می‌کنند. هترودایمر $\gamma\delta$ با پروتئین‌های CD3 و زتا در مسیری مشابه هترودایمرهای $\alpha\beta$ همراه می‌شود و وقایع سیگنال‌رسانی القاء شده توسط TCR که مشخصهٔ سلول‌های T بارزکنندهٔ $\alpha\beta$ است در سلول‌های $T\gamma\delta$ نیز دیده می‌شود. اگرچه از نظر تئوری تنوع $TCR\gamma\delta$ حتی بیشتر از تنوع $TCR\alpha\beta$ است اما در حقیقت فقط تعداد محدودی از نواحی V زنجیره‌های γ و δ بارز می‌شوند و تنوع اتصالی اندکی وجود دارد یا اصلاً چنین تنوعی وجود ندارد.

جمعیت‌های متفاوتی از سلول‌های $T\gamma\delta$ در زمان‌های مختلفی در طی تکامل به وجود می‌آیند که حاوی نواحی V متفاوتی در پذیرنده‌های آنتی‌ژنی‌شان هستند، در بافت‌های مختلف مستقر می‌شوند و ظرفیت محدودی جهت بازگردش در میان این بافت‌ها دارند. در موش، تعداد زیادی از سلول‌های $T\gamma\delta$ پوستی در زندگی جنینی توسعه می‌یابند و اساساً یک TCR خاصی بدون تغییرپذیری در ناحیه V را بارز می‌نمایند، در حالی که تعداد زیادی از سلول‌های $T\gamma\delta$ در واژن، رحم و زبان بعداً ظاهر می‌شوند و TCR دیگری با ناحیه V متفاوت بارز می‌کنند. تنوع محدود TCR های $\gamma\delta$ در بسیاری از بافت‌ها پیشنهاد می‌کند که آنتی‌ژن‌های شناسایی شده توسط این پذیرنده‌ها احتمالاً حفاظت شده در میان انواع سلول‌ها یا میکروب‌هایی که به طور معمول با این بافت‌ها مواجه می‌شوند می‌باشند. یکی از خصوصیات جالب سلول‌های $T\gamma\delta$ فراوانی آنها در بافت‌های اپی‌تلیال گونه‌های خاصی می‌باشد. برای مثال بیش از ۵۰ درصد از لنفوسیت‌ها در مخاط روده کوچک موش و جوجه، که لنفوسیت‌های درون اپی‌تلیالی (intraepithelial lymphocyte) نامیده می‌شوند، سلول‌های $T\gamma\delta$ می‌باشند. در پوست موش، بسیاری از سلول‌های T داخل اپیدرم پذیرندهٔ $\gamma\delta$ را بارز می‌نمایند. جمعیت‌های سلولی معادل در انسان به اندازهٔ موش فراوان نیست؛ تنها حدود ۱۰ درصد سلول‌های T درون اپی‌تلیالی روده، $TCR\gamma\delta$ را بارز می‌کنند. سلول‌های $T\gamma\delta$ در اندام‌های لنفاوی، TCR های متنوع بیشتری در

مقایسه با سلول‌های $\gamma\delta$ اپی‌تلیال بارز می‌نمایند.

سلول‌های $T\gamma\delta$ آنتی‌ژن‌های پپتیدی همراه با MHC را شناسایی نمی‌کنند و محدود به MHC نمی‌باشند. برخی از کلون‌های سلول $T\gamma\delta$ مولکول‌های فسفوریله شدهٔ کوچک، الکیل آمین‌ها و یا لیپیدها را شناسایی می‌نمایند که به طور رایج در مایکوباکتریوم و سایر میکروب‌ها یافت می‌شوند و ممکن است توسط مولکول‌های شبه MHC کلاس I «غیر کلاسیک» عرضه شوند. سایر سلول‌های $T\gamma\delta$ آنتی‌ژن‌های پروتئینی یا غیرپروتئینی را شناسایی می‌کنند که برای عرضه‌شدن به پردازش یا هر نوع خاصی از APC نیاز ندارند. تعداد زیادی از سلول‌های $T\gamma\delta$ توسط پروتئین‌های شوک حرارتی (HSP) میکروبی تحریک می‌شوند. یک فرضیه احتمالی برای اختصاصی‌بودن سلول‌های $T\gamma\delta$ این است که آنها آنتی‌ژن‌هایی را که به‌وفور در مرزهای اپی‌تلیال بین میزبان و محیط خارج با آنها مواجه می‌شوند، شناسایی می‌نمایند.

تعدادی از فعالیت‌های بیولوژیک شامل ترشح سایتوکاین‌ها و کشتن سلول‌های آلوده به سلول‌های $T\gamma\delta$ نسبت داده شده است اما عملکرد این سلول‌ها و همکاری آنها در پاسخ‌های ایمنی طبیعی به خوبی مشخص نشده است. تصور بر این است که این زیررده از سلول‌های T محافظت علیه میکروب‌ها را در سطوح اپی‌تلیال، قبل از فراخوانی و فعال‌شدن سلول‌های $T\alpha\beta$ اختصاصی آنتی‌ژن فراهم می‌سازد. به هر حال، موش‌های فاقد سلول‌های $T\gamma\delta$ تولید شده توسط حذف ژن γ یا $TCR\delta$، فاقد نقص ایمنی یا دارای نقص ایمنی ضعیفی می‌باشند و فقط به مقدار اندکی استعداد ابتلا آنها به عفونت‌ها توسط برخی باکتری‌های داخل سلولی افزایش می‌یابد. این سلول‌ها ممکن است در بیماری‌های التهابی نیز درگیر باشند. برای مثال، در بیماری التهابی پوستی پسوریازیس، به نظر می‌رسد سلول‌های $T\gamma\delta$ در میان اولین سلول‌های تولید کننده IL-17 در ضایعات، باشند. مشخص نیست که در سایر بیماری‌های التهابی هم همین وضعیت وجود داشته باشد، یا سلول‌های $T\gamma\delta$ چه چیزی را شناسایی می‌کنند یا به چه میزان در گسترش بیماری نقش دارند.

سلول‌های *Natural killer T (NKT)*

جمعیت کوچکی از سلول‌های T، مارکرهایی مانند CD56 را که روی سلول‌های NK نیز یافت می‌شوند، بارز می‌کنند. این سلول‌ها، NKT نامیده می‌شوند. زنجیره‌های $TCR\alpha$ بارز شده توسط یک زیر رده از سلول‌های NKT دارای تنوع محدودی هستند و در انسان این سلول‌ها به واسطه یک زنجیره $TCR\alpha$ دارای یک ناحیه V کد شده توسط قطعه ژنی بازآرایی شده $V\alpha24\text{-}J\alpha18$ بدون تنوع اتصالی یا با تنوع اتصالی اندک و در همراهی با یک زنجیره $TCR\beta$ که در آن یکی از سه قطعه ژنی $V\beta$ به کار رفته است، مشخص می‌شوند. به دلیل این تنوع محدود، این سلول‌ها همچنین سلول‌های NKT غیرمتغیر (invarient NKT) یا iNKT نامیده می‌شوند. سلول‌های NKT دیگری وجود دارند که دارای پذیرنده‌های آنتی‌ژنی کاملاً متنوعی هستند. همه TCR های سلول NK T لیپیدهای متصل به مولکول‌های شبه MHC کلاس I به نام مولکول‌های CD1، را شناسایی می‌نمایند. سلول‌های NK T و سایر سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن لیپیدی قادر به تولید سریع سایتوکاین‌هایی همچون IL-4 و IFN-γ پس از فعال‌شدن هستند و این سلول‌ها به سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای جهت تولید آنتی‌بادی‌ها علیه آنتی‌ژن‌های لیپیدی کمک می‌کنند. سلول‌های NK T ممکن است پاسخ‌های ایمنی ذاتی محافظتی علیه برخی پاتوژن‌ها همچون مایکوباکتریوم (که دارای دیوارهٔ سلولی غنی از لیپید هستند) را میانجی‌گری کنند و سلولهای NK T غیر متغیر حتی ممکن است پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را عمدتاً از طریق ترشح سایتوکاین‌ها تنظیم می‌کنند. به هر حال نقش این سلول‌ها در ایمنی محافظتی یا بیماری در انسان، مشخص نمی‌باشد.

سلول‌های *Mucosa-Associated Invairnat T (MAIT)*

سلول‌های MAIT زیررده دیگری از سلول‌های T هستند که یک $\alpha\beta$TCR نامتغیر را بارز می‌کنند که در آن از بازآرایی قطعه ژنی $V\alpha7.2\text{-}J\alpha33$ استفاده شده است. سلول‌های MAIT متابولیت‌های مسیر سنتز ریبوفلاوین قارچی و باکتریایی را، با حضور یک مولکول شبه MHC کلاس I غیرپلی‌مورف به نام (MHC class I-related MR1 protein 1)، شناسایی می‌کند. اغلب سلول‌های MAIT، $CD8^+$ بوده و می‌توانند توسط عرضه وابسته به MR1

مشتقات ریبوفلاوین میکروبی، و یا مستقیماً توسط سایتوکاین‌هایی از قبیل IL-12 و IL-18، فعال گردند. عملکردهای اجرایی سلول‌های MAIT شامل ترشح سایتوکاین‌های التهابی از جمله IFN-γ و TNF و همچنین سایتوتوکسیسیتی علیه سلول‌های آلوده است. سلول‌های MAIT در خون، دستگاه گوارش، و کبد یافت می‌شوند، و حدود ۵۰٪ سلول‌های T موجود در کبد را شامل می‌شوند. با توجه به فراوانی آنها در کبد، ممکن است در مقابل فلور روده که از سد اپی تلیالی روده عبور کرده و وارد خون شده است و از آنجا از طریق گردش خون پورتال به کبد وارد می‌شود، سد دفاعی مهمی را ایجاد کنند.

پس از نتیجه‌گیری بحث در مورد اعمال سلول‌های T $CD4^+$ مجری و برخی جمعیت‌های سلول T که کمتر شایع‌اند، در فصل ۱۱ سلول‌های مجری دودمان $CD8^+$ راکه نقش عمده آنها دفاع علیه عفونت‌های ویروسی می‌باشد، مورد بحث قرار خواهیم داد.

خلاصه

- ایمنی وابسته به سلول پاسخ ایمنی آداپتیو تحریک شده توسط میکروب‌ها درون سلول‌های میزبان می‌باشد. این نوع پاسخ توسط لنفوسیت‌های T ایجاد می‌شود و می‌توان آن را به وسیلهٔ سلول‌های T از افراد ایمن به اشخاص غیرایمن منتقل کرد ولی با آنتی‌بادی‌ها قابل انتقال نمی‌باشد.
- لنفوسیت‌های T یاریگر $CD4^+$ بکر می‌توانند به انواع مختلف سلول‌های T مجری تخصص یافته تمایز پیدا کنند. این سلول‌ها شامل اینترفرون - γ (IFN-γ) ترشح کرده و دفاع علیه میکروب‌های داخل سلولی را میانجی‌گری می‌کنند، سلول‌های Th2 که اینترلوکین- ۴ (IL-4) و IL-5 ترشح کرده و در خدمت واکنش‌های ایمنی علیه کرم‌ها با واسطه IgE و ائوزینوفیل/ ماست‌سل می‌باشند و سلول‌های Th17 که التهاب را تحریک و دفاع علیه قارچ‌ها و باکتری‌های خارج سلولی را میانجی‌گری می‌کنند، هستند.
- تمایز سلول‌های T $CD4^+$ بکر به زیر رده‌های سلول‌های T یاریگر توسط سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن، خود سلول‌های T و یا سایر سلول‌ها القاء می‌شود. برنامه تمایز توسط فاکتورهای نسخه‌برداری کنترل می‌شود که بروز ژن سایتوکاین در سلول‌های T و تغییرات اپی‌ژنتیکی در لوکوس‌های ژنی سایتوکاین راکه همراه با تعهد پایدار به یک زیر رده خاص می‌باشد، تحریک می‌کند. هر زیر رده، سایتوکاین‌هایی تولید می‌کند که تکامل خود را افزایش داده و تکامل سایر زیر رده‌ها را مهار می‌نماید، در نتیجه منجر به قطبی شدن افزاینده پاسخ می‌شود.
- سلول‌های Th1 آنتی‌ژن‌هایی از میکروب‌ها را شناسایی می‌کنند که توسط فاگوسیت‌ها بلعیده شده‌اند و فاگوسیت‌ها را برای کشتن میکروب‌ها فعال می‌کنند. فعال‌سازی ماکروفاژها توسط سلول‌های Th1 توسط IFN-γ و واکنش‌های متقابل CD40L-CD40 میانجی‌گری می‌شود. ماکروفاژهای فعال میکروب‌های فاگوسیت شده و بلعیده شده به درون فاگولیزوزوم‌ها را از طریق اعمال واسطه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن و آنزیم‌ها از بین می‌برند (این مسیر فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژ نامیده می‌شود). ماکروفاژهای فعال همچنین التهاب را تحریک می‌نمایند و می‌توانند باعث آسیب بافتی شوند.
- سلول‌های Th2 آنتی‌ژن‌های تولیدشده توسط کرم‌ها و سایر میکروب‌ها و همچنین آنتی‌ژن‌های محیطی همراه با آلرژی‌ها را شناسایی می‌کنند. IL-4 تغییر کلاس ایزوتیپی سلول B و تولید IgE را تسهیل می‌کند که ممکن است سبب تخلیه گرانولی ماست‌سل‌ها و التهاب گردد. IL-5 ترشح شده توسط سلول‌های Th2 فعال شده، مستقیماً ائوزینوفیل‌ها را فعال می‌کند تا محتویات گرانولی خود را آزاد کنند که به کرم‌ها آسیب می‌رسانند اما ممکن است به بافت‌های میزبان نیز صدمه وارد سازند. IL-4 و IL-13 با یکدیگر محافظت را در سدهای اپی‌تلیال فراهم می‌نمایند و یک شکل فرعی (آلترناتیو) فعال‌شدن ماکروفاژ را القاء می‌کنند و ماکروفاژهایی تولید می‌کنند که التهاب راکنترل کرده و ترمیم بافتی و فیبروز را میانجی‌گری می‌نمایند.
- سلول‌های Th17 پاسخ‌های التهابی غنی از نوتروفیل را تحریک می‌کنند که باکتری‌های خارج سلولی و قارچ‌ها را

حذف می‌نمایند، و یکپارچگی اپی‌تلیال را حفظ می‌کنند. سلول‌های Th17 همچنین در ایجاد آسیب بافتی در بیماری‌های خودایمنی اهمیت دارند.

- سلول‌های $T\gamma\delta$ و سلول‌های T کشنده طبیعی و سلول‌های T نامتغیر وابسته به مخاط سلول‌های T می‌باشند که پذیرنده‌های آنتی‌ژن با تنوع محدود را بارز می‌کنند و انواع وسیعی از آنتی‌ژن‌ها را بدون نیاز به عرضه وابسته به کمپلکس سازگاری نسجی اصلی، شناسایی می‌نمایند. این سلول‌ها سایتوکاین‌هایی تولید کرده و می‌توانند در دفاع میزبان و بیماری‌های التهابی، شرکت کنند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Differentiation of CD4+ T Cells Into Subsets of Effector Cells: Th1, Th2, and Th17

Baumjohann D, Ansel KM. MicroRNA-mediated regulation of T helper cell differentiation and plasticity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:666–678.

*Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature.* 2003;421:744–748. *(The discovery of IL-23-dependent Th17 cells as the pathogenic cell population in a mouse model of multiple sclerosis.)*

*Ivanov II, McKenzie BS, Zhou L, et al. The orphan nuclear receptor RORgammat directs the differentiation program of proinflammatory IL-17+ T helper cells. *Cell.* 2006;126:1121–1133. *(The discovery of RORγt as the master transcription factor of Th17 cells.)*

Kanno Y, Vahedi G, Hirahara K, et al. Transcriptional and epigenetic control of T helper cell specification: molecular mechanisms underlying commitment and plasticity. *Annu Rev Immunol.* 2012;30:707–731.

Mazzoni A, Maggi L, Liotta F, et al. Biological and clinical significance of T helper 17 cell plasticity. *Immunology.* 2019;158:287–295.

McGeachy MJ, Cua DJ, Gaffen SL. The IL-17 family of cytokines in health and disease. *Immunity.* 2019;50:892–906.

*Mosmann TR, Cherwinski H, Bond MW, et al. Two types of murine helper T cell clone. I. Definition according to profiles of lymphokine activities and secreted proteins. *J Immunol.* 1986;136:2348–2357. *(The discovery of Th1 and Th2 populations of CD4+ T cells that could be distinguished by profiles of cytokine production.)*

Murphy KM, Stockinger B. Effector T cell plasticity: flexibility in the face of changing circumstances. *Nat Immunol.* 2010;11:674–680.

Nakayama T, Hirahara K, Onodera A, et al. Th2 cells in health and disease. *Annu Rev Immunol.* 2017:53–84.

Patel DD, Kuchroo VK. Th17 cell pathway in human immunity: lessons from genetics and therapeutic interventions. *Immunity.* 2015;43:1040–1051.

Pritchard GH, Kedl RM, Hunter CA. The evolving role of T-bet in resistance to infection. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:398–410.

Pulendran B, Artis D. New paradigms in type 2 immunity. *Science.* 2012;337:431–435.

Sallusto F. Heterogeneity of human CD4(+) T cells against microbes. *Annu Rev Immunol.* 2016;34:317–334.

Schmitt N, Ueno H. Regulation of human helper T cell subset differentiation by cytokines. *Curr Opin Immunol.* 2015:130–136. 201534.

Schorer M, Kuchroo VK, Joller N. Role of Co-stimulatory molecules in T helper cell differentiation. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1189:153–177.

Stockinger B, Omenetti S. The dichotomous nature of T helper 17 cells. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:535–544.

Sungnak W, Wang C, Kuchroo VK. Multilayer regulation of CD4 T cell subset differentiation in the era of single cell genomics. *Adv Immunol.* 2019;141:1–31.

*Szabo SJ, Kim ST, Costa GL, et al. A novel transcription factor, T-bet, directs Th1 lineage commitment. *Cell.* 2000;100:655–669. *(The discovery of T-bet as the master transcription factor for the Th1 subset.)*

Tubo NJ, Jenkins MK. TCR signal quantity and quality in CD4+ T cell differentiation. *Trends Immunol.* 2014;35:591–596.

Walker JA, McKenzie ANJ. TH2 cell development and function. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:121–133.

Wynn TA. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:271–282.

*Zheng W, Flavell RA. The transcription factor GATA-3 is necessary and sufficient for Th2 cytokine gene expression in CD4 T cells. *Cell.* 1997;89:587–596. *(The discovery of GATA-3 as the master transcription factor for the Th2 subset.)*

Cell-Mediated Immunity: Activation of Macrophages

Ivashkiv LB. IFNgamma: signalling, epigenetics and roles in immunity, metabolism, disease and cancer immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:545–558.

*Mackaness GB. Cellular resistance to infection. *J Exp Med.* 1962;116:381–406. *(The demonstration of cell-mediated immunity against an intracellular bacterium and the roles of T lymphocytes and macrophages.)*

Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest.* 2012;122:787–795.

Van Dyken SJ, Locksley RM. Interleukin-4- and interleukin-13-mediated alternatively activated macrophages: roles in homeostasis and disease. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:317–343.

Wynn TA, Chawla A, Pollard JW. Macrophage biology in development, homeostasis and disease. *Nature.* 2013;496:445–455.

Other T Cell Populations

Godfrey DI, Uldrich AP, McCluskey J, et al. The burgeoning family of unconventional T cells. *Nat Immunol.* 2015;16:1114–1123.

Mori L, Lepore M, De Libero G. The immunology of CD1- and MR1-restricted T cells. *Annu Rev Immunol.* 2016;34:479–510.

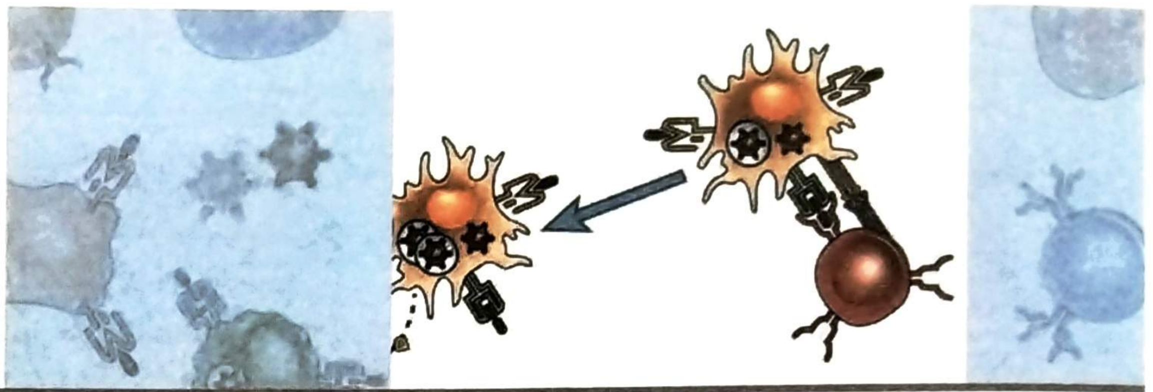
Nielsen MM, Witherden DA, Havran WL. γδ T cells in homeostasis and host defence of epithelial barrier tissues. *Nat Rev Immunol.* 2017;17:733–745.

Provine NM, Klenerman P. MAIT cells in health and disease. *Annu Rev Immunol.* 2020;38:203–228.

Vantourout P, Hayday A. Six-of-the-best: unique contributions of γδ T cells to immunology. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:88–100.

فصل

۱۱



تمایز و عملکرد سلول‌های T مجری $CD8^+$

ویروس‌ها به نحوی تکامل یافته‌اند که از مولکول‌های سطح سلولی مختلفی برای ورود به سلول‌های میزبان استفاده می‌کنند و از دستگاه‌های ژنتیکی و سنتز پروتئین سلول میزبان در راستای تکثیر و انتشار از یک سلول به سلول دیگر بهره می‌برند. ویروس‌ها قادرند انواع مختلف سلول‌ها را آلوده کنند و در آنها تکثیر یابند. اگر سلول‌های آلوده توانایی تخریب پاتوژن‌ها را نداشته باشند، یکی از راه‌های ریشه کنی عفونت، از بین بردن سلول آلوده است. ویروس‌ها میکروب‌های درون سلولی اجباری هستند؛ بنابراین، کشتن سلول‌های آلوده توانایی ویروس جهت بقا درون میزبان را مختل می‌نماید. در سیستم ایمنی آداپتیو، این عملکرد کشتن سلول‌های حاوی ویروس، توسط **لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLها)**، که سلول‌های مجری دودمان $CD8^+$ می‌باشند، میانجی‌گری می‌شود (شکل ۱B-۱۰ را ببینید). مکانیسم مشابهی برای از بین بردن فاگوسیت‌هایی که حاوی باکتری‌های بلع شده‌ای هستند که از فاگوزوم‌ها به سیتوزول فرار کرده و دیگر حساس به فعالیت کشندگی فاگوسیت‌ها نیستند، استفاده می‌شود. در واکنش‌های ایمنی ذاتی، فعالیت مشابه کشتن سلول‌های آلوده، به واسطه سلول‌های کشنده طبیعی (NK) انجام می‌گیرد (فصل ۴ را ببینید).

علاوه بر نقش CTLها در دفاع علیه میکروب‌ها، دیگر عملکرد مهم سلول‌های $CD8^+$ CTL، ریشه کن کردن تومور است. همچنین سلول‌های CTL در رد حاد آلوگرافت اعضاء نقش حیاتی ایفا می‌کنند.

CTLها نه تنها سلول‌های آلوده و توموری را از بین می‌برند، بلکه سایتوکاین اینترفرون- γ (IFN-γ) نیز تولید

می‌کنند که ماکروفاژها را جهت تخریب میکروب‌های بلع شده فعال می‌کند و دفاع ایمنی در مقابل بسیاری از سرطان را تقویت می‌کند. این فعالیت سلول‌های $T\ CD8^+$، مکمل تولید این سایتوکاین توسط سلول‌های Th1 می‌باشد (فصل ۱۰ را ببینید). تمرکز این فصل بیشتر به روی عملکرد سایتوتوکسیک تخصصی سلول‌های $T\ CD8^+$ است.

در فصل ۶ ماهیت آنتی‌ژن‌هایی که توسط سلول‌های $T\ CD8^+$ شناسایی می‌گردند مورد بحث قرار گرفت. سلول‌های $T\ CD8^+$ پپتیدهای عرضه شده توسط مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی (MHC) کلاس I را شناسایی می‌کنند، و از این نظر محدود به MHC کلاس I نامیده می‌شوند. اولین مراحل فعال شدن سلول‌های T در فصل ۹ بررسی شدند. در آن فصل برخی از خصوصیات پاسخ‌های سلول‌های $CD8^+$ از جمله گسترش کلونال قابل توجه این سلول‌ها، به دنبال فعال شدن به وسیله آنتی‌ژن و سایر سیگنال‌ها ذکر گردیدند. در این فصل، شرح داده خواهد شد که چگونه سلول‌های $CD8^+$ بکر، که فاقد توانایی کشتن می‌باشند، به CTLهای عملکردی تمایز می‌یابند و چگونه آنها سایر سلول‌ها را می‌کشند، سپس نقش CTLها در دفاع میزبان مورد بحث قرار خواهد گرفت.

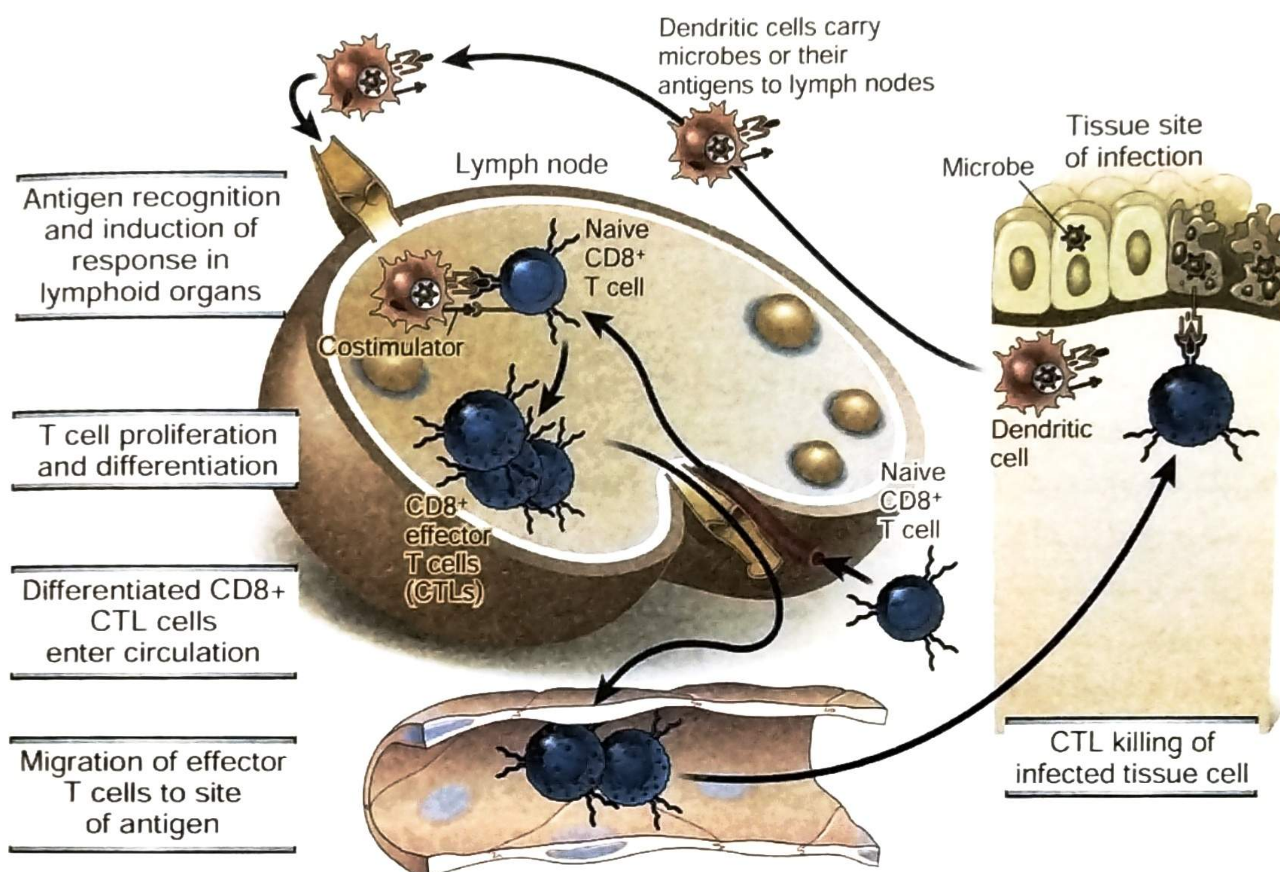
تمایز سلول‌های $T\ CD8^+$ به لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک

تمایز سلول‌های $T\ CD8^+$ به CTLهای مجری شامل به دست آوردن امکانات لازم برای کشتن سلول‌های آلوده یا توموری می‌باشد. سلولی که به واسطه CTLها کشته می‌شود عمدتاً سلول هدف خوانده می‌شود. سلول‌های $CD8^+$ بکر آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند اما ناتوان از کشتن سلول‌های هدف هستند و برای تولید یک مخزن وسیع کافی از CTLهای عملکردی جهت تخریب منبع عفونت، نیازمند تکثیر و تمایز می‌باشند. درون سیتوپلاسم CTLهای تمایز یافته لیزوزوم‌های تغییر یافته بسیار زیادی (به نام گرانول) وجود دارد که حاوی پروتئین‌هایی از قبیل پرفورین و گرانزیم‌ها هستند که عملکردشان کشتن سایر سلول‌ها، می‌باشد (بعداً شرح داده می‌شود).

فعال‌شدن سلول‌های $T\ CD8^+$ بکر نیازمند شناسایی آنتی‌ژن و سیگنال‌های ثانویه است، و پیشرفت مراحل شبیه پاسخ‌های سلول $T\ CD4^+$ می‌باشد (شکل ۱-۱۱). با این وجود، فعال‌سازی سلول‌های $T\ CD8^+$ بکر دو ویژگی منحصر به فرد دارد: این فعال‌سازی اغلب وابسته به مسیر پردازش متقاطع عرضه آنتی‌ژن در یک زیر رده تخصص یافته سلول‌های دندریتیک (DCها) بوده و همچنین ممکن است نیازمند دریافت کمک از سلول‌های $T\ CD4^+$ باشد.

طبیعت آنتی‌ژن و سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن در فعال‌سازی لنفوسیت‌های $T\ CD8^+$

فعال‌شدن سلول‌های $T\ CD8^+$ بکر، مشابه همه سلول‌های $T\ CD4^+$ بکر، به بهترین نحو با آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط DCها آغاز می‌گردد. این موضوع عمدتاً به این علت است که سلول‌های T و B بکر به اندام‌های لنفاوی ثانویه (و نه به جایگاه‌های غیرلنفاوی عفونت، آسیب یا شکل‌گیری تومور) لانه‌گزینی می‌کنند و DCهای ساکن بافت آنتی‌ژن‌های میکروبی (یا توموری) را در بافت‌های لنفاوی برداشت می‌کنند و آنتی‌ژن‌ها را به اندام‌های لنفاوی ثانویه، که سلول‌های T بکر در آن در گردش هستند، منتقل می‌کنند. آنتی‌ژن‌هایی که به سلول‌های $T\ CD8^+$ عرضه می‌شوند باید در سیتوزول سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APCها) مستقر باشند، به این علت که فقط پروتئین‌های سیتوزولی توسط پروتئازوم‌ها به پپتیدها پردازش می‌شوند و جهت عرضه توسط مولکول‌های MHC کلاس I، به شبکه اندوپلاسمی تحویل داده می‌شوند (فصل ۶ را ببینید). با این حال، ویروس‌ها انواع خاصی از سلول‌ها را آلوده می‌کنند و تومورها از انواع مختلف سلول‌ها به وجود می‌آیند، و درهر دو مورد سلول‌های تولیدکننده آنتی‌ژن ویروسی یا توموری معمولاً DCها نیستند. DCهای تخصصی (به ویژه زیرگروه DC1 کلاسیک [cDC1]) سلول‌های آلوده، سلول‌های توموری، یا پروتین‌های تولید شده در این سلول‌ها را بلعیده، آنتی‌ژن‌های پروتئینی را به سیتوزول انتقال داده، و این آنتی‌ژن‌ها را پردازش می‌کنند تا جهت شناسایی توسط سلول‌های $T\ CD8^+$، وارد مسیر عرضه آنتی‌ژن MHC کلاس I شوند. این فرآیند عرضه متقاطع (cross-presentation)، اولین گام ضروری در فعال‌سازی سلول‌های $T\ CD8^+$ بکر است.

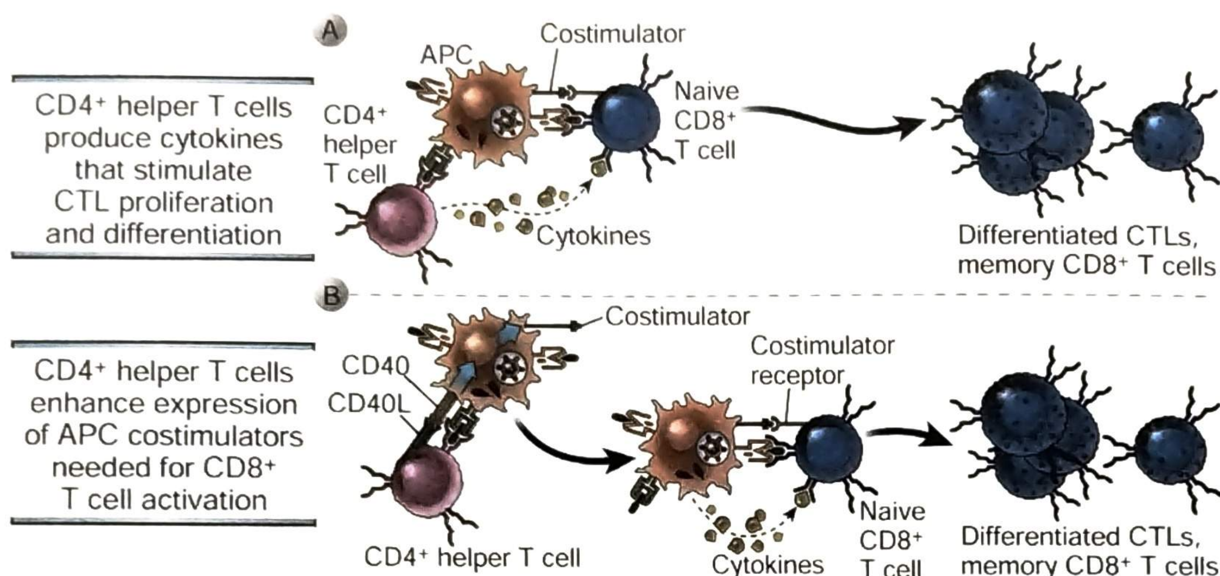


شکل ۱-۱۱. فازهای القایی و اجرایی پاسخ‌های سلول $T\ CD8^+$. سلول‌های $T\ CD8^+$ بکر آنتی‌ژن‌هایی که توسط سلول‌های دندریتیک در اعضای لنفاوی، ثانویه عرضه شده باشند را شناسایی کرده و برای تکثیر و تمایز به سمت سلول‌های مجری (لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک [CTLها]) و سلول‌های خاطره تحریک می‌شوند. CTLها به بافت‌های محل‌های عفونت، رشد تومور، یا رد پیوند مهاجرت می‌کنند، جایی که آنتی‌ژن را شناسایی کرده و با کشتن سلول‌هایی که آنتی‌ژن در آنها تولید می‌شود، پاسخ می‌دهند.

نقش تحریک کمکی و سلول‌های T یاریگر

فعال‌شدن سلول‌های $T\ CD8^+$ بکر، مشابه سلول‌های $CD4^+$، علاوه بر آنتی‌ژن نیاز به محرک‌ها دارد. در عفونت‌های ویروسی که در آن ویروس پاسخ‌های ایمنی ذاتی شدیدی ایجاد می‌کند، APCها کمک محرک‌هایی مانند مولکول‌های B7 را بیان می‌کنند، که CD28 را بر روی سلول‌های T بکر درگیر می‌کند و سیگنال‌های دوم لازم را فراهم می‌سازد (فصل ۹ را ببینید). با این حال، در بسیاری از عفونت‌های ویروسی، مانند عفونت‌های ویروس‌های نهفته، و در بسیاری از تومورها و پیوندهای اعضا، پاسخ‌های ایمنی ذاتی نسبتاً ضعیف است زیرا این ویروس‌ها، تومورها و بافت‌های پیوند شده میزان کمی از مولکول‌هایی که باعث فعال‌شدن پذیرنده‌های ایمنی ذاتی می‌شوند را تولید می‌کنند و یا این که تولید نمی‌کنند. در این شرایط، ممکن است سیگنال‌های ثانویه توسط سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ فراهم شود.

سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ فعال‌شدن سلول‌های $T\ CD8^+$ بکر را با مکانیسم‌های متعددی پیش می‌برند (شکل ۲-۱۱). سلول‌های T یاریگر می‌توانند سایتوکاین‌هایی ترشح کنند که تمایز سلول‌های $T\ CD8^+$ را تحریک نمایند. طبیعت این سایتوکاین‌ها در قسمت بعدی شرح داده می‌شود. سلول‌های T یاریگر فعال شده، لیگاند CD40 (CD40L) را بارز می‌کنند که به CD40 روی سطح DCهای حامل آنتی‌ژن متصل می‌شود. این واکنش متقابل APCها را فعال می‌کند تا برای تحریک تمایز سلول‌های $T\ CD8^+$ مؤثرتر باشند، که تا حدودی با افزایش بروز کمک



شکل ۲–۱۱. نقش سلول‌های T یاریگر در تمایز لنفوسیت‌های T $CD8^+$. سلول‌های T یاریگر $CD4^+$، تکامل لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLها) $CD8^+$ و سلول‌های خاطره را با ترشح سایتوکاین‌هایی که به طور مستقیم بر سلول‌های $CD8^+$ اثر می‌کنند، **(A)** و یا به وسیله فعال کردن سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APCها) در جهت کاراتر شدن در تحریک تمایز سلول‌های T $CD8^+$، به عنوان مثال، با افزایش بروز کمک محرک‌ها بر روی سلول‌های APC افزایش می‌دهند **(B)**. CD40L، لیگاند CD40.

محرک‌ها اتفاق می‌افتد. این روند مجوز گرفتن (licensing) APCها نامیده می‌شود.

اهمیت متغیر سلول‌های T $CD4^+$ در تکامل پاسخ‌های CTL با مطالعاتی در موش‌های فاقد سلول‌های T $CD4^+$، نشان داده شده است. در این موش‌ها، برخی عفونت‌های ویروسی نمی‌توانند پاسخ CTL مؤثر یا سلول‌های خاطره‌ای $CD8^+$ ایجاد نمایند و در نتیجه ریشه کن نمی‌شوند. در حالی که سایر ویروس‌ها پاسخ‌های CTL مؤثری ایجاد می‌کنند. نبود عملکرد کمکی سلول‌های T $CD4^+$، دلیلی برای نقایص مشاهده شده در تولید CTL در افراد آلوده به ویروس نقص ایمنی انسان (HIV) است که فقط سلول‌های T $CD4^+$ را آلوده و حذف می‌کند.

همان‌طور که در ادامه بحث خواهیم کرد، به محض تولید سلول‌های مجری (CTLهای تمایز یافته با امکانات لازم برای کشتن دیگر سلول‌ها)، آنها می‌توانند بدن نیاز به تحریک کمکی فعال شوند و هر سلولی را که یک پروتئین آنتی‌ژنیک در سیتوزول بیان می‌کند و پپتید مربوطه به آن را بر سطح مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌کند، از بین ببرد.

نقش سایتوکاین‌ها و فاکتورهای نسخه‌برداری

سایتوکاین‌های متعددی در تمایز سلول‌های T $CD8^+$ و حفظ سلول‌های مجری و خاطره این دودمان شرکت می‌کنند.

- اینترلوکین – ۲ (IL-2) تولید شده توسط خود سلول‌های T $CD8^+$ و یا سلول‌های T یاریگر $CD4^+$، تکثیر سلول‌های T $CD8^+$ و تمایز آنها را به سلول‌های CTL و خاطره افزایش می‌دهد. سلول‌های $CD8^+$ زنجیره‌های β و γ از پذیرنده IL-2 را بارز کرده و ممکن است مقدار زیادی زنجیره α را به صورت گذرا، پس از فعال شدن بارز کنند (فصل ۹ را ببینید).
- IL-12 و اینترفرون‌های (IFNs) نوع I هر دو به عنوان محرک تمایز سلول‌های T $CD8^+$ بکر به CTLهای مجری، مشخص شده‌اند. این سایتوکاین‌ها می‌توانند توسط جمعیت‌های مختلف DC در حین پاسخ ایمنی ذاتی به عفونت‌های ویروسی و نیز برخی عفونت‌های باکتریایی تولید شوند. به خاطر بیاورید که همین سایتوکاین‌ها در تمایز سلول‌های T $CD4^+$ به سلول‌های Th1 شرکت می‌کنند. این سایتوکاین‌ها

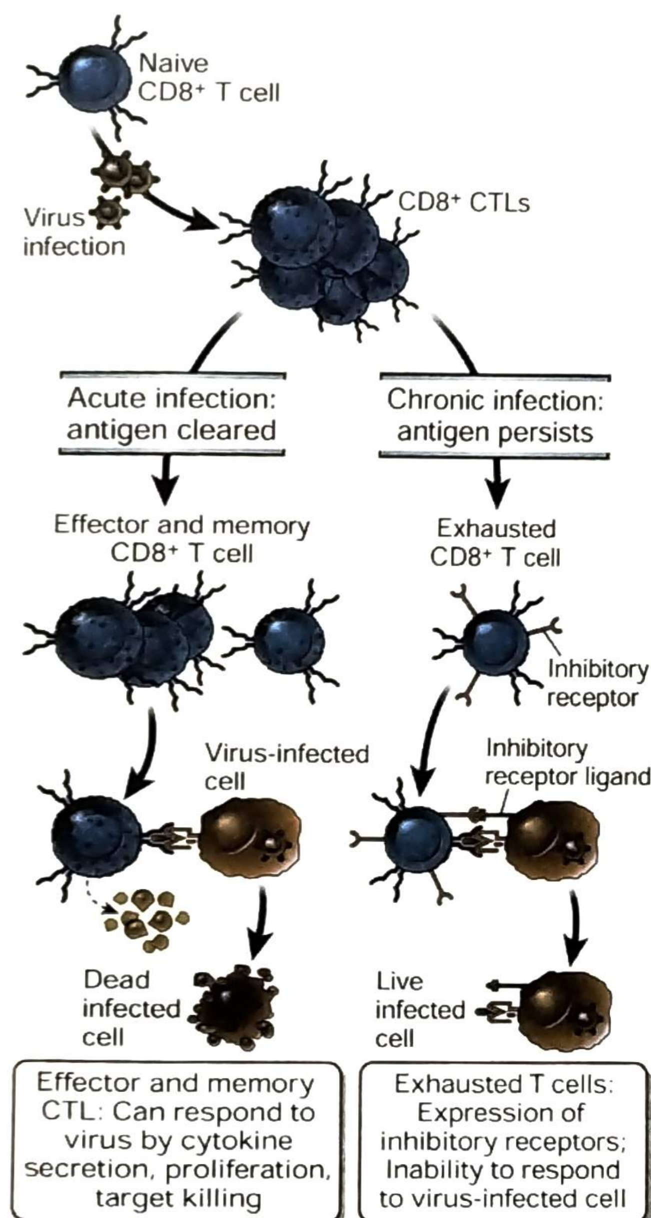
تکامل این دو جمعیت اجرایی را از طریق تحریک بیان فاکتورهای نسخه‌برداری مربوط T-BET (برای هر دو، Th1 و CTLs) و ائومزودرمین (برای CTLها)، پیش می‌برند.

- IL-15 برای بقای سلول‌های T خاطره $CD8^+$ مهم می‌باشد که می‌تواند به وسیله انواع متعددی از سلول‌ها نظیر DCها تولید شود. موش‌های فاقد IL-15، فقدان بارز سلول‌های $CD8^+$ T خاطره را نشان می‌دهند.
- T-BET (که در **فصل ۱۰** در مورد ارتباط آن با تمایز Th1 بحث کردیم)، ائومزودرمین، که از نظر ساختاری در ارتباط با T-BET است، و BLIMP-1، سه فاکتور نسخه‌برداری هستند که برای برنامه بروز ژنی که طی تمایز CTL اتفاق می‌افتد، مورد نیاز هستند. بیان بهینه این فاکتورهای نسخه‌برداری به IL-2، IL-12، اینترفرون‌های تیپ I و مسیرهای انتقال سیگنال JAK-STAT فعال شده وابسته است. سایتوکاین‌ها با یکدیگر همکاری می‌کنند تا برنامه نسخه‌برداری مربوط به تمایز CTL را پیش برند. برای مثال، STAT5 القا شده به وسیله IL-2 به همراه STAT4 القا شده به وسیله IL-12، برای بیان بالای T-BET و BLIMP-1 مورد نیاز است که باعث تحریک بروز پرفورین، گرانزیم‌ها و برخی سایتوکاین‌ها به ویژه IFN-γ می‌شوند.

مهار پاسخ‌های سلول $CD8^+$ T: فرسودگی سلول T

در برخی عفونت‌های ویروسی مزمن و سرطان‌ها، پاسخ‌های سلول‌های CTL مجری شکل می‌گیرد اما تدریجاً خاموش می‌گردد، این پدیده فرسودگی (exhaustion) نامیده می‌شود (شکل ۳-۱۱). واژه فرسودگی به جهت رساندن این مفهوم استفاده می‌شود که پاسخ اجرایی شروع شده اما خاموش می‌شود (برخلاف پدیده تحمل (tolerance)، که لنفوسیت‌ها نمی‌توانند به سلول‌های مجری تکامل یابند). پدیده فرسودگی اولین بار در یک عفونت ویروسی مزمن در موش و در تداوم طولانی مدت ویروس شرح داده شد.

پاسخ‌های ایمنی قوی و مداوم به عفونت‌های مزمن، به همان نسبت خطر ایجاد آسیب بافتی قابل توجهی دارد.



شکل ۳-۱۱. فرسودگی سلول T. در عفونت‌های حاد، سلول‌های $CD8^+$ T به لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLها) تمایز پیدا می‌کنند تا سلول‌های آلوده را حذف کنند. در شرایطی که مواجهه با آنتی‌ژن به طور پایدار یا مزمن اتفاق بیفتد، پاسخ سلول‌های $CD8^+$ T به واسطه بروز و درگیر شدن PD-1 (programmed cell death protein-1) و سایر پذیرنده‌های مهاری، سرکوب می‌گردد.

فرسودگی سلول T ممکن است به عنوان یک مکانیسم جهت محدود کردن ایمونوپاتولوژی مرتبط با عفونت مزمن، تکامل یافته باشد. مکانیسم مشابهی احتمالاً پاسخ میزبان به هر محرک آنتی‌ژنی مزمن یا مداوم را تنظیم کاهشی می‌نماید. تحریک مکرر منجر به نقایص عملکردی بیشماری از جمله

کاهش ظرفیت تکثیر، تولید کاهش یافته IFN-γ، و فعالیت سایتوتوکسیک ضعیف در سلول‌های T می‌شود، بنابراین این سلول‌های $CD8^+$ قادر به پاکسازی عفونت‌ها و تومورها نیستند. این نقایص ناشی از توقف در تمایز سلول T است که وابسته به بروز افزایش یافته پذیرنده‌های مهاری متعدد در سلول‌های T می‌باشد که به صورت مکرر تحریک شده‌اند. این پذیرنده‌های مهاری شامل PD-1 (Programmed cell death protein-1) (فصل ۹ را ببینید) و همچنین CTLA-4، TIM-3، LAG-3 و موارد دیگر می‌باشد. نقش مهم PD-1 به عنوان میانجی فرسودگی، به وسیله برگشت فنوتیپ فرسوده با استفاده از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال anti-PD-1، نشان داده می‌شود. مطالعات روی موش‌ها نشان می‌دهد که شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول‌های T $CD8^+$ خاطره در کنار انتقال سیگنال همزمان PD-1، سلول را به سمت یک فنوتیپ دائماً غیرفعال (exhausted) سوق می‌دهد و بلوکه کردن PD-1 با اجازه فعال‌سازی سلول‌های خاطره به سمت سلول‌های مجری عملکردی (non-exhausted)، پاسخ‌های مؤثر را القا می‌کند. فرسودگی سلول T ممکن است در مزمن شدن بعضی عفونت‌های ویروسی در انسان از جمله HIV و ویروس هپاتیت C (HCV) و توانایی برخی تومورها در فرار از پاسخ ایمنی مشارکت کند (فصل ۱۸ را ببینید).

اعمال اجرایی لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$

CTLهای $CD8^+$، میکروب‌های درون سلولی را عمدتاً به وسیله کشتن سلول آلوده، از بین می‌برند. (شکل 1B-۱۰ را ببینید). سلول‌های T $CD8^+$ همچنین با ترشح IFN-γ، در فعال‌سازی کلاسیک ماکروفاژ و در واکنش‌های ازدیاد حساسیت شرکت می‌کنند (فصل ۱۰ را ببینید). در اینجا ما مکانیسم‌هایی را که CTLهای تمایز یافته، سلول‌های حاوی میکروب‌ها را از بین می‌برند، شرح خواهیم داد. CTLها از مکانیسم‌های مشابهی جهت از بین بردن تومورها استفاده می‌کنند (**فصل ۱۸** را ببینید).

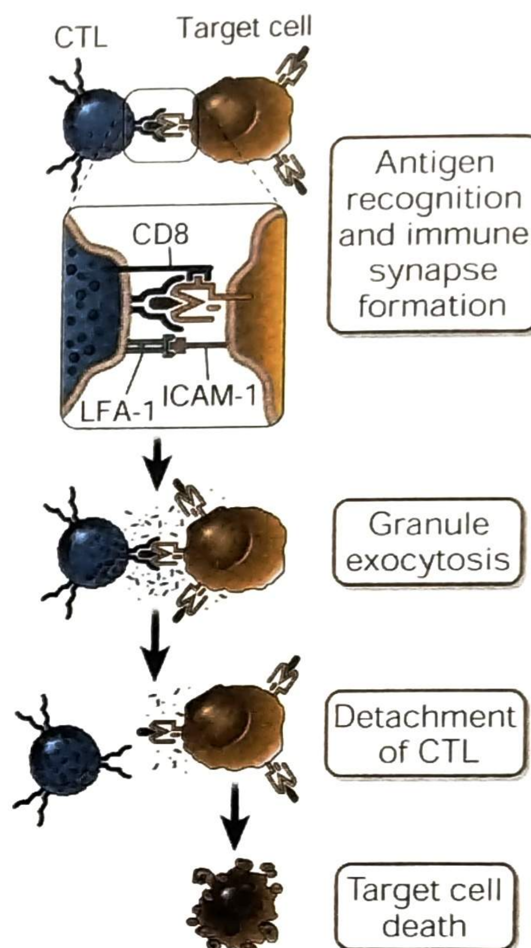
مکانیسم‌های سایتوتوکسیسیتی با واسطه CTL

کشتن سلولی توسط CTLها، از طریق شناسایی اختصاصی سلول‌های هدف و رساندن پروتئین‌های القاءکننده مرگ سلولی به سلول‌های هدف انجام می‌شود. CTLها، اهدافی را از بین می‌برند که آنتی‌ژن پپتیدی همراه با MHC کلاس I، عرضه شده توسط آنها مشابه با آنتی‌ژنی است که نخستین بار منجر به تکثیر و تمایز سلول‌های T بکر $CD8^+$ به CTLهای عملکردی شده است. کشتن توسط CTL بسیار اختصاصی برای آنتی‌ژن است و سلول‌های غیرآلوده مجاور را که بارزکنندهٔ آن آنتی‌ژن پپتید-MHC نمی‌باشند، از بین نمی‌برد. اختصاصی بودن کشتن به علت ناحیه تماس نزدیکی است که بین CTL و سلول هدف بارز کننده آنتی‌ژن شکل می‌گیرد و به عنوان یک **سیناپس ایمنی** (Immune synapse) شناخته می‌شود (فصل ۷ را ببینید). مولکول‌هایی که در واقع مسئول مرگ هستند به داخل این سیناپس ترشح می‌شوند و به سمت دیگر سلول‌های مجاور منتشر نمی‌شوند. سلول‌های هدف توسط آپوپتوز که مسیری جهت مرگ سلول بدون القا کردن التهاب مخرب است، از بین می‌روند (برخلاف نکروز، که التهاب را القا می‌کند). بنابراین طی کشتن با واسطه CTL، آسیب جانبی به بافت‌های مجاور طبیعی وجود ندارد.

فرآیند کشتن سلول‌های هدف توسط CTLها شامل شناسایی آنتی‌ژن، فعال‌شدن CTLها، واردنمودن «ضربهٔ مرگ» (lethal hit) جهت کشتن سلول‌های هدف و رهایی CTLها می‌باشد (شکل ۴-۱۱). هر یک از این مراحل توسط تعاملات مولکولی اختصاصی تنظیم می‌شوند.

شناسایی آنتی‌ژن و فعال‌شدن CTLها

CTL با استفاده از پذیرندهٔ آنتی‌ژنی خود، کمک پذیرنده CD8 و مولکول‌های چسبان به سلول هدف متصل می‌شود و با آن واکنش می‌دهد. برای این که سلول‌های هدف بتوانند به طور مؤثری توسط CTLها مورد شناسایی قرار گیرند، باید مولکول‌های MHC کلاس I نمایش دهنده یک پپتید را بارز نمایند. این مولکول MHC متصل به پپتید به عنوان لیگاندی برای پذیرنده سلول T (TCR) بکار رفته و همچنین این مولکول MHC لیگاندی برای CD8 است. انتقال سیگنال توسط TCR باعث پیشبرد تشکیل سیناپس ایمنی تخصصی با یک ناحیه مرکزی، شامل TCRها و سایر مولکول‌های سیگنالینگ و یک حلقه بیرونی از اینتگرین‌ها،



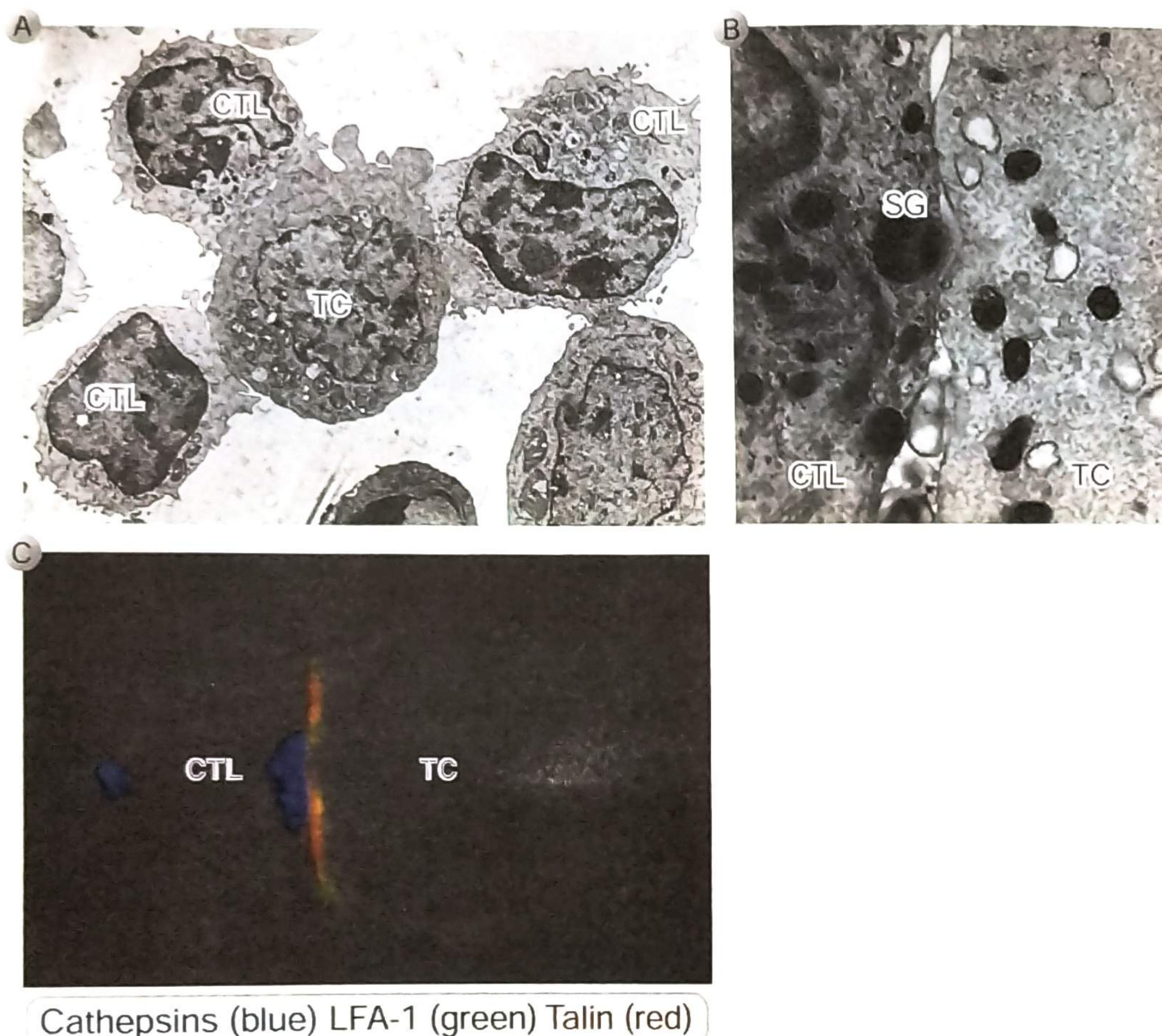
شکل ۴-۱۱. مراحل لیز سلول‌های هدف توسط لنفوسیت T سایتوتوکسیک. یک لنفوسیت T سایتوتوکسیک (CTL)، سلول هدف بارزکننده آنتی‌ژن را شناسایی کرده و فعال می‌شود. فعال‌شدن منجر به آزادشدن محتویات گرانولی از CTL به سمت سلول هدف از طریق ناحیه تماس (سیناپس ایمونولوژیک) می‌شود. محتویات گرانولی ضربه مرگ را به سلول هدف وارد می‌نماید. CTL ممکن است جدا شود و سلول‌های هدف دیگری را از بین ببرد. تشکیل کنژوگه بین یک CTL و سلول هدف و همچنین فعال‌شدن CTL نیازمند واکنش متقابل بین مولکول‌های کمکی روی CTL (CD8 و LFA-1 [leukoyte function-associated antigen 1]) و لیگاندهای اختصاصی آنها روی سلول هدف (به ترتیب MHC کلاس I و ICAM-1 [intercellular adhesion molecule 1]) می‌باشد (در شکل نشان داده نشده است).

به ویژه LFA-1 (leukocyte function associated antigen 1) بر روی CTL در اتصال به لیگاند خود ICAM-1 (Intercellular adhesion molecule 1)، بر روی سلول هدف می‌شود (شکل ۵-۱۱). یک فضای بسته درون حلقه بین غشا دو سلول شکل می‌گیرد. نواحی مجزایی از غشای CTL توسط میکروسکوپ ایمونوفلورسانس درون حلقه قابل مشاهده هستند؛ این نواحی مجزا شامل یک قطعه سیگنال‌رسان (signaling patch)، که خود شامل TCR، CD8 و پروتئین‌های سیگنالینگ (از قبیل پروتئین کیناز C-θ و تیروزین کیناز LCK) می‌باشد و یک ناحیه ترشحی است که به صورت یک فاصله روی یک طرف قطعه سیگنال‌رسان دیده می‌شود. درگیرشدن TCR با آنتی‌ژن باعث آغاز سیگنال‌های بیوشیمیایی می‌شود که CTL را فعال می‌نماید و منجر به فرآیند از بین بردن سلول که در بخش زیر شرح داده شده است، می‌شود. سایتوکاین‌ها و سایر کمک‌محرک‌هایی که توسط DCها و همچنین کمک سلول T ایجاد می‌شوند و برای تمایز سلول‌های T بکر $CD8^+$ به CTLها مورد نیاز هستند، برای برانگیختن عملکرد اجرایی CTLها (یعنی کشتن سلول هدف) لازم نمی‌باشند.

CTLهای $CD8^+$، علاوه بر TCR، پذیرنده‌هایی بارز می‌کنند که توسط سلول‌های NK نیز بارز می‌شوند و این پذیرنده‌ها هم در تنظیم و هم در فعال‌شدن CTL شرکت می‌کنند. برخی از این پذیرنده‌ها به خانواده پذیرنده ایمونوگلبولینی کشنده (killer immunoblobulin receptor [KIR] family) تعلق دارند که در فصل ۴ بحث شد و مولکول‌های MHC کلاس I را روی سلول‌های هدف شناسایی می‌کنند اما برای یک کمپلکس پپتید ـ MHC خاص اختصاصی نیستند. این KIRها، سیگنال‌های مهارکننده را ارسال می‌کنند که ممکن است مانع CTLها در کشتن سلول‌های طبیعی شود. علاوه بر این، CTLها پذیرنده NKG2D را بارز می‌کنند که مولکول‌های شبه MHC کلاس I نظیر MIC-A، MIC-B و ULBP بارزشده بر سطح سلول‌های تحت استرس (آلوده یا تغییر شکل یافته [transformed]) را شناسایی می‌کنند. NKG2D ممکن است در مخابره سیگنال‌هایی نقش داشته باشد که به همراه شناسایی آنتی‌ژن توسط TCR، منجر به افزایش فعالیت کشتن می‌شود.

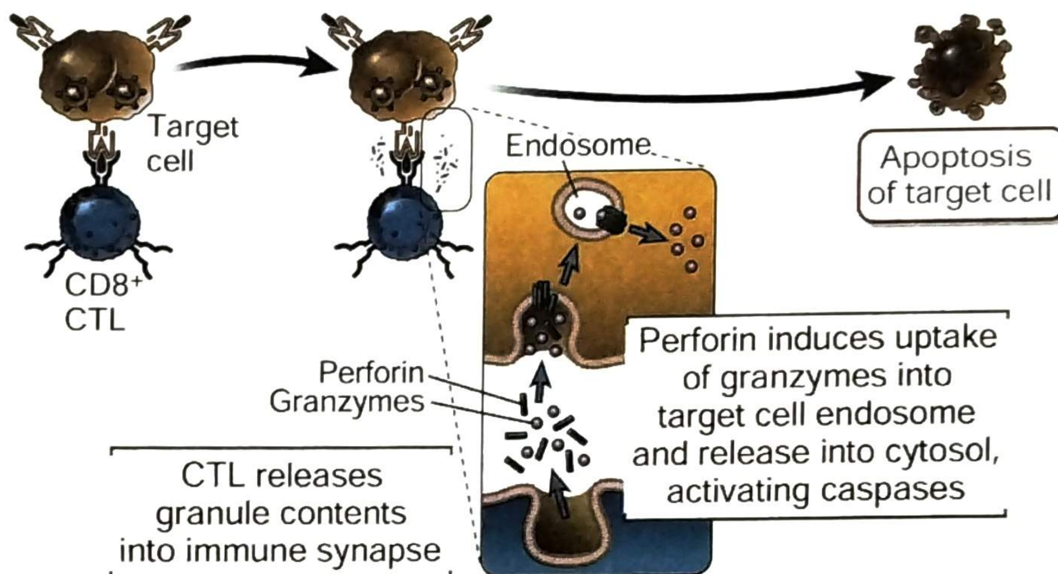
کشتن سلولهای هدف توسط CTL ها

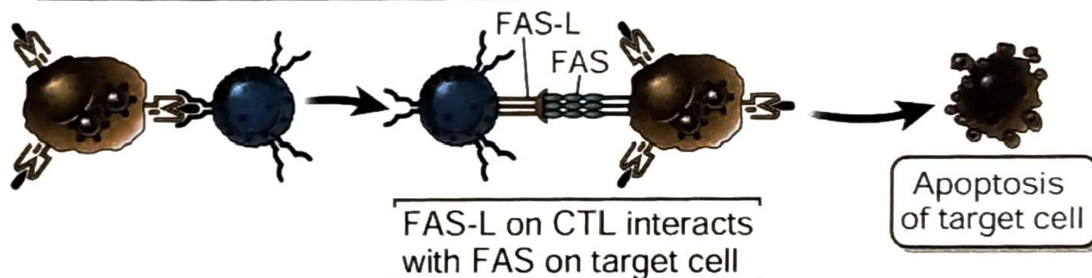
مکانیسم اصلی کشتن سلول هدف توسط CTLها،



شکل ۵-۱۱. تشکیل کنژوگه‌هایی بین لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک و یک سلول هدف. A. میکروگراف الکترونی از سه لنفوسیت T سایتوتوکسیک (CTLها) از یک رده سلولی کلون شده اختصاصی برای مولکول کمپلکس سازگاری نسجی اصلی انسانی HLA-A2 (human leukocyte antigen-A2) که به یک سلول هدف بارز کننده HLA-A2 (TC) متصل شده است و در عرض ۱ دقیقه بعد از مخلوط شدن CTLها و هدف‌ها گرفته شده است. توجه کنید که در CTL در سمت چپ بالا، گرانول‌ها به سمت سلول هدف توزیع مجدد یافته‌اند. **B.** میکروگراف الکترونی از یک نقطه تماس غشایی بین یک CTL (چپ) و سلول هدف (راست). دو گرانول CTL (secretory grounds, SG) نزدیک سیناپس هستند. میتوکندری‌های بسیاری نیز دیده می‌شوند. **C.** میکروگراف فلورسنس هم مرکز (confocal) یک سیناپس ایمنی بین یک CTL (چپ) و سلول هدف (راست) که با آنتی‌بادی‌های ضد کاتپسین‌ها در یک گرانول ترشحی (آبی)، LFA-1 (leukocyte function-associated antigen 1) (سبز) و پروتئین اسکلت سلولی تالین (قرمز) رنگ شده است. تصویر جایگاه مرکزی یک گرانول ترشحی و جایگاه محیطی مولکول چسبان LFA-1 و پروتئین اسکلت سلولی تالین همراه را نشان می‌دهد.

رساندن پروتئین‌های سیتوتوکسیک ذخیره شده در گرانول‌های سیتوپلاسمیک (که لیزوزوم‌های ترشحی نیز نامیده می‌شوند) به سلول هدف است که در نهایت آپوپتوز سلول هدف را تحریک می‌کند (شکل ۶-۱۱). در عرض چند دقیقه بعد از شناسایی کمپلکس پپتید- MHC بر سطح سلول هدف، توسط پذیرنده آنتی‌ژنی و کمک پذیرنده CTL، پروتئین‌های گرانولی CTL به سلول هدف وارد می‌شوند و مرگ سلول هدف در عرض ۲ تا ۶ ساعت بعد اتفاق





شکل ۶-۱۱. مکانیسم‌های کشتن سلول‌های هدف توسط لنفوسیت T سایتوتوکسیک. لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLها) با دو مکانیسم اصلی سلول‌های هدف را می‌کشند. **A)** کمپلکس‌های پرفورین و گرانزیم‌ها با اگزوسیتوز گرانول‌ها از CTL آزاد می‌شوند و به سلول‌های هدف وارد می‌شوند. گرانزیم‌ها به سیتوپلاسم سلول‌های هدف با مکانیسم وابسته به پرفورین تحویل داده می‌شوند و آپوپتوز را القا می‌کنند. **B)** لیگاند Fas (FasL) بر سطح CTLهای فعال‌شده بروز می‌کند، با Fas موجود بر سطح سلول‌های هدف وارد را درگیر می‌کند و آپوپتوز را القا می‌نماید.

می‌افتد، حتی اگر CTL جدا شود. بنابراین گفته می‌شود که CTL یک ضربهٔ مرگ‌بر سلول هدف وارد می‌کند. زمانی که CTL آنتی‌ژن را می‌شناسد، سیگنال‌های TCR موجب سازمان‌یابی مجدد اسکلت سلولی اکتین می‌شود. در این فرآیند مرکز سازمان‌دهندهٔ میکروتوبول‌های CTL به محلی از سیتوپلاسم که در مجاور ناحیهٔ تماس با سلول هدف است، منتقل می‌شود. گرانول‌های سیتوپلاسمی CTL در طول میکروتوبول‌ها حمل می‌شوند و در همین ناحیه سیناپس، تمرکز می‌یابند و غشای گرانول با غشای پلاسمایی در ناحیه سیناپس ادغام می‌شود. ادغام (fusion) غشایی منجر به اگزوسیتوز محتویات گرانولی CTL به درون فضای محدود داخل حلقه سیناپسی، بین غشاهای پلاسمایی CTL و سلول هدف، می‌گردد.

پروتئین‌های عمده سایتوتوکسیک در گرانول‌های CTLها (و سلول‌های NK) گرآنزیم‌ها و پرفورین می‌باشند. در سلول‌های T انسانی ۵ گرآنزیم متفاوت وجود دارد که با نام‌های A، B، H، K و M مشخص می‌شوند. از این بین، گرانزیم A، B، H و K به میزان زیادی در CTLهای $CD8^+$ بارز می‌شوند. تمام گرانزیم‌ها سرین پروتئاز می‌باشند، گرانزیم B پروتئین‌ها را بعد از واحدهای آسپارتات

می‌شکند. این گرآنزیم می‌تواند کاسپازها را شکسته و در نتیجه آنها را فعال کند که سبب القای آپوپتوز می‌شوند. گرانول‌ها همچنین حاوی یک پروتئوگلیکان سولفاته به نام **سرگلایسین** (serglycin) هستند، که در نگه‌داشتن گرآنزیم‌ها و پرفورین درون گرانول‌ها در وضعیت غیرفعال نقش دارد.

پرفورین، یک مولکول نفوذکننده به غشاء، مشابه پروتئین C9 کمپلمان است. عملکرد اصلی آن تسهیل رساندن گرانزیم‌ها به داخل سیتوزول سلول هدف است. اینکه چگونه این امر انجام می‌شود هنوز به خوبی مشخص نشده است. پرفورین می‌تواند پلی‌مریزه شود و کانال‌های آبی را در غشاء پلاسمایی سلول هدف حاوی کلسترول تشکیل دهد، اما این کانال‌ها ممکن است اندازه مناسب جهت اجازه دادن به ورود گرآنزیم‌ها را نداشته باشند. براساس یک مدل دیگر، کمپلکس‌های گرآنزیم B، پرفورین و سرگلایسین از CTL به روی سلول هدف آزاد می‌شوند و ورود پرفورین به داخل غشای سلول هدف باعث تحریک فرآیند ترمیم غشا می‌شود که منجر به وارد شدن پرفورین و گرآنزیم‌ها به داخل اندوزوم می‌شود. سپس پرفورین ممکن است بر غشای اندوزومی تأثیر بگذارد و آزادسازی گرانزیم‌ها را به داخل سیتوزول سلول هدف تسهیل کند. هنگامی که گرانزیم‌ها وارد سیتوزول شدند، سوبستراهای متعددی همچون کاسپازها را می‌شکنند و مرگ آپوپتوتیک سلول را آغاز می‌کنند. برای مثال، گرآنزیم B کاسپاز ۳ و همچنین عضو خانواده BCL-2، BID را شکسته و فعال می‌کند که مسیر میتوکندریایی آپوپتوز را تحریک می‌کند (شکل ۱۰–۱۵ را ببینید). پروتئین دیگر موجود در گرانول‌های CTL انسان (و سلول‌های NK)، گرانولیزین (granulysin) نامیده می‌شود که قادر به آسیب به غشاهای باکلسترول کم، در اغلب باکتری‌ها و نه سلول‌های پستانداران، می‌باشد. این عمل منجر به رساندن گرانزیم‌ها به درون میکروب‌ها و القای گونه‌های واکنش‌گر اکسیژن می‌شود که در نتیجه باعث از بین بردن میکروب‌های درون سلولی می‌شوند.

CTL ها همچنین از یک مکانیسم مستقل از گرانول، جهت کشتن استفاده می‌کنند که توسط برهم‌کنش مولکول‌های غشایی بر سطح CTL ها و سلول‌های هدف میانجی‌گری می‌شود. CTLها پس از فعال‌شدن، یک پروتئین غشایی به نام **لیگاند FAS** (FAS-L) را بروز می‌دهند که به پذیرنده مرگ FAS اتصال می‌یابد. FAS بر سطح انواع مختلف سلول‌ها یافت می‌شود. این واکنش متقابل منجر به فعال‌شدن کاسپازها و آپوپتوز سلول‌های هدف بروز دهندهٔ FAS نیز می‌گردد (شکل ۱۰–۱۵ را ببینید). مطالعات انجام یافته بر روی موش‌های حذف ژن‌شدهٔ فاقد پرفورین، گرآنزیم B یا FAS-L نشان داده است که پرفورین و گرآنزیم B، میانجی‌های اصلی کشتن توسط CTLهای $CD8^+$ می‌باشند.

بعد از فرودآوردن ضربهٔ مرگ، CTL از سلول هدف خود جدا می‌شود که معمولاً این آزادشدن حتی قبل از مرگ سلول هدف اتفاق می‌افتد. CTLها خود در حین تخریب سلول‌های هدف آسیب نمی‌بینند؛ دو مکانیسم برای محافظت از CTL پیشنهاد شده است. اول اینکه، CTLها یک مهارکننده سرین پروتئاز به نام Spi6 را در سیتوزول بارز می‌کنند که می‌تواند با عملکرد گرآنزیم‌ها از جمله گرآنزیم B، مقابله کند. دوم اینکه، گرانول‌های CTL محتوی یک آنزیم پروتئولیتیک به نام کاتپسین B هستند که در حین اگزوسیتوز گرانولی به سطح CTL رسانده می‌شود و در آنجا مولکول‌های پرفورین سرگردان را که در نزدیکی غشای CTL هستند، تخریب می‌کنند. اینکه چگونه کاتپسین B به شکل احتمالاً ترجیحی به سطح CTLها و نه سلول‌های هدف تحویل داده می‌شود، مشخص نیست.

سلول‌های $T\ CD8^+$ خاطره

به دنبال فعال‌شدن، سلول‌های $T\ CD8^+$ بکر نه تنها به CTLهای عملکردی، بلکه به سلول‌های خاطره با طول عمر زیاد، تمایز پیدا می‌کنند. کمک سلول‌های $T\ CD4^+$ ممکن است به شکل ویژه‌ای جهت تولید این سلول‌های خاطره اهمیت داشته باشد. سلول‌های $T\ CD8^+$ خاطره از نظر عملکردی غیرفعال هستند و جهت تکامل به CTLهای مجری فعال، باید مجدداً توسط آنتی‌ژن تحریک شوند. اصول کلی تولید سلول $T\ CD8^+$ خاطره مشابه آنچه برای کلیه سلول‌های T در **فصل ۹** شرح داده شده است، می‌باشد. سلول‌های T خاطره‌ای مقیم بافت (Tissue-resident memory T, [T_{RM}]) که در بافت‌های غیرلنفاوی از جمله پوست برای دوره‌های طولانی و بدون گردش مجدد باقی

می‌مانند، در **فصل ۹** شرح داده شده‌اند. بسیاری از این سلول‌های T_{RM}، سلول‌های $T\ CD8^+$ هستند.

تولید سایتوکاین توسط سلول‌های $T\ CD8^+$ مجری

سلول‌های $T\ CD8^+$، سایتوکاین فعال کننده ماکروفاژ یعنی $IFN\text{-}\gamma$ تولید می‌کنند. در واقع، ترشح $IFN\text{-}\gamma$ در پاسخ به پپتیدهای اختصاصی، یک آزمون حساس برای بررسی فراوانی سلول‌های $T\ CD8^+$ اختصاصی آنتی‌ژن در یک جمعیت لنفوسیتی است. احتمالاً هر دو سلول‌های $CD8^+$ و $CD4^+$ Th1 در پاکسازی فاگوسیتی میکروب‌های بلعیده شده القا شده به وسیله $IFN\text{-}\gamma$ شرکت می‌کنند. همچنین سلول‌های $CD8^+$ می‌توانند در واکنش‌های التهابی با واسطه سایتوکاین، از قبیل واکنش‌های حساسیت پوستی تماسی القا شده توسط مواد شیمیایی محیطی شرکت کنند، جایی که سلول‌های $T\ CD8^+$ تولید کننده $IFN\text{-}\gamma$ غالباً زودتر و با فراوانی بیشتر از سلول‌های $T\ CD4^+$ می‌رسند. همچنین سلول‌های $T\ CD8^+$ تولید کننده IL-17، در برخی بیماری‌های التهابی مزمن پوست، مثل پسوریازیس، به فراوانی وجود دارند.

نقش سلول‌های $CTL\ CD8^+$ در دفاع میزبان

در عفونت‌های ایجاد شده توسط میکروب‌های درون سلولی، فعالیت کشندگی CTLها نقش مهمی در ریشه‌کن کردن مخزن عفونت دارد (شکل ۱B–۱۰ را ببینید). در دو نوع وضعیت که سلول‌ها قادر به تخریب میکروب‌هایی که آنها را آلوده کرده‌اند، نمی‌باشند، این مسئله دارای اهمیت است. در وضعیت اول، بیشتر ویروس‌ها در سلول‌هایی که فاقد تشکیلات فاگوزوم/لیزوزوم برای تخریب میکروب‌ها هستند زنده می‌مانند و تکثیر انجام می‌دهند (مثل ویروس‌های هپاتیت در سلول‌های کبد). وضعیت دوم، حتی در فاگوسیت‌ها، برخی میکروب‌ها از وزیکول‌ها می‌گریزند و در سیتوزول که مکانیسم میکروب‌کشی آن ناکارآمد است، زنده می‌مانند زیرا این مکانیسم‌ها عمدتاً محدود به وزیکول‌ها می‌باشند (تا از سلول‌های میزبان در برابر آسیب محافظت شود). باکتری‌هایی از قبیل *مایکوباکتریوم توبرکولوزیس* و *لیستریا مونوسایتوژنز*، مثال‌های میکروبی هستند که از وزیکول‌ها فرار کرده و به سیتوزول سلول‌های آلوده وارد می‌شوند. چنین عفونت‌های ویروسی و باکتریایی فقط به وسیلهٔ تخریب سلول‌های آلوده قابل حذف است و در پاسخ‌های ایمنی آداپتیو، سلول‌های $CTL\ CD8^+$، مکانیسم اصلی جهت کشتن سلول‌های آلوده می‌باشند (فصل ۱۶ را ببینید). علاوه بر این، کاسپازهایی که به وسیلهٔ گرانزایم‌ها و FAS-L در سلول‌های هدف فعال می‌شوند، سوبستراهای متعددی را می‌شکنند و آنزیم‌هایی را فعال می‌کنند که DNA را تجزیه می‌کنند ولی نمی‌توانند بین پروتئین‌های میزبان و مولکول‌های میکروبی تمایزی قائل شوند. بنابراین، CTLها با فعال‌کردن نوکلئازها در سلول‌های هدف، باعث آغاز تخریب DNA میکروبی و نیز ژنوم سلول هدف می‌شوند و در نتیجه DNA بالقوه عفونی را از بین می‌برند. گسترش وسیع سلول‌های $T\ CD8^+$ که به دنبال عفونت‌ها روی می‌دهد (شکل ۱۲–۹، را ببینید)، مخزن بزرگی از CTL ها را جهت مبارزه با این عفونت‌ها فراهم می‌سازد. نقص در تکامل و فعالیت CTL ها باعث افزایش استعداد ابتلا به عفونت‌های ویروسی و برخی عفونت‌های باکتریایی و فعال‌شدن مجدد عفونت‌های ویروس نهفته (مثل عفونت با ویروس اپشتاین - بار) می‌شود که در حالت طبیعی این عوامل تحت کنترل CTL های اختصاصی ویروس می‌باشند.

تخریب سلول‌های آلوده توسط CTLها یک علت آسیب بافتی در برخی بیماری‌های عفونی می‌باشد. برای نمونه در عفونت توسط ویروس‌های هپاتیت B و C، سلول‌های کبدی آلوده توسط پاسخ CTL (و سلول NK) میزبان و نه توسط ویروس‌ها نابود می‌شوند. این ویروس‌ها، به میزان زیاد سایتوپاتیک نمی‌باشند، اما میزبان، میکروب‌های عفونی را شناسایی و علیه آنها واکنش می‌دهد و قادر به افتراق بین میکروب‌های ذاتاً مضر و یا نسبتاً بی‌ضرر نمی‌باشد (فصل ۱۹ را ببینید). CTLها می‌توانند در ایمونوپاتولوژی بسیاری از دیگر عفونت‌های ویروسی شایع، از قبیل آنفلوانزا، شرکت داشته باشند.

CTLها همچنین واسطه‌های مهم ایمنی ضد تومور هستند، که در فصل ۱۸ بحث شده است. علاوه بر نقش‌های محافظتی گفته شده، CTLهای $CD8^+$ در تخریب بافتی در برخی بیماری‌های خودایمن (فصل ۱۹ را ببینید) و رد

گرافت‌های بافتی (فصل ۱۷ را ببینید)، نقش دارند.

موتاسیون‌های ارثی که مانع از عملکرد CTL می‌شوند، از قبیل موتاسیون در پرفورین و در ژن‌های کد کننده پروتئین‌های دخیل در اگزوسیتوز گرانولی، با شکلی خانوادگی و نادر از یک بیماری به نام **لنفوهیستوسیتوز هموفاگوسیتیک (Hemophogocytic lymphohistiocytosis)** همراه هستند که یکی از گروه اختلالات به نام سندرم‌های فعال‌سازی ماکروفاژ (macrophage activation syndromes] می‌باشد. در این اختلالات، CTLهایی که توسط آنتی‌ژن ویروسی فعال شده‌اند، IFN-γ ترشح کرده، اما سلول‌های آلوده به ویروس را از بین نمی‌برند، زیرا نمی‌توانند ضربه مرگ را وارد نمایند. بنابراین در این شرایط، پایداری آنتی‌ژن ویروسی، تولید مزمن IFN-γ از سلول‌های $CD8^+$ T و فعال‌شدن بیش از حد ماکروفاژها به وسیله IFN-γ، دیده می‌شود. این فعال‌شدن شدید و طولانی‌مدت ماکروفاژها، زیربنای تظاهرات بیماری، از جمله بزرگ‌شدن طحال ناشی از افزایش تعداد ماکروفاژهای فعال شده است ('لنفوهیستیوسیتوز") که گلبول‌های قرمز طبیعی خون را فاگوسیتوز و تخریب می‌کنند (هموفاگوسیتوز) (فصل ۲۱ را ببینید). یک آنتی‌بادی بلوکه کننده IFN-γ جهت درمان سندروم فعال‌سازی ماکروفاژ تأیید شده است.

خلاصه

- سلول‌های T از زیر رده $CD8^+$ تکثیر یافته و به لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLها) تمایز می‌یابند، که گرانول‌های سایتوتوکسیک بارز کرده و قادر به از بین بردن سلول‌های آلوده می‌باشند.
- تمایز سلول‌های $CD8^+$ T به CTLهای عملکردی و سلول‌های خاطره نیازمند شناسایی آنتی‌ژن عرضه شده توسط سلول‌های دندریتیک، در برخی شرایط سیگنال‌هایی از سلول‌های T یاریگر $CD4^+$، تحریک کمکی و سایتوکاین‌ها می‌باشد. تمایز به CTLها شامل به دست آوردن تشکیلات لازم برای کشتن سلول‌های هدف است و به واسطه فاکتورهای نسخه‌برداری متنوع پیش برده می‌شود.
- در بعضی شرایط برخورد مزمن با آنتی‌ژن (شبیه تومورها و عفونت‌های ویروسی مزمن) سلول‌های $CD8^+$ T شروع به پاسخ می‌کنند اما بروز پذیرنده‌های مهاری که پاسخ را سرکوب می‌کنند، نیز آغاز می‌گردد، این فرآیند فرسودگی نامیده می‌شود.
- CTLهای $CD8^+$ سلول‌هایی که پپتیدهای مشتق از آنتی‌ژن‌های سیتوزولی (برای مثال آنتی‌ژن‌های ویروسی) را با واسطه مولکول‌های MHC کلاس I عرضه می‌کنند، می‌کشند. کشتن با واسطه CTL به طور عمده نتیجه اگزوسیتوز گرانول‌های ترشحی است، که جلوی پرفورین و گرآنزیم‌ها می‌باشند. پرفورین ورود گرآنزیم به درون سیتوپلاسم سلول هدف را تسهیل کرده و گرآنزیم‌ها فرآیند آپوپتوز را آغاز می‌کنند. پروتئین گرانولی دیگر، گرانولیزین، تعدادی از قارچ‌ها و باکتری‌های درون سلولی را تخریب می‌کند.
- سلول‌های $CD8^+$ T، اینترفرون - γ نیز ترشح می‌کنند و بنابراین می‌توانند در دفاع علیه میکروب‌های فاگوسیت شده و در واکنش‌های ازدیاد حساسیت تأخیری شرکت کنند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Activation and Exhaustion of $CD8^+$ T Lymphocytes

*Barber DL, Wherry EJ, Masopust D, et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature*. 2006;439:682–687. *(The demonstration that in chronic infection, CD8⁺ T cells become "exhausted" and this process can be reversed by blocking the inhibitory receptor PD-1.)*

Blank CU, Haining WN, Held W, et al. Defining "T cell exhaustion." *Nat Rev Immunol*. 2019;19:665–674.

*Butz EA, Bevan MJ. Massive expansion of antigen-specific CD8⁺ T cells during an acute virus infection. *Immunity*. 1998;8:167–175; and Murali-Krishna K, Altman JD, Suresh M, et al. Counting antigen-specific CD8 T cells: a reevaluation of bystander activation during viral infection. *Immunity*. 1998;8:177–187. *(The demonstration of massive expansion of viral antigen-specific CD8⁺ T cell clones following exposure to the virus.)*

Halle S, Halle O, Forster R. Mechanisms and dynamics of T cell-mediated cytotoxicity in vivo. *Trends Immunol*. 2017;38:432–443.

Hashimoto M, Kamphorst AO, Im SJ, et al. CD8 T cell exhaustion in chronic infection and cancer: opportunities for interventions. *Annu Rev Med*. 2018;69:301–318.

Henning AN, Roychoudhuri R, Restifo NP. Epigenetic control of CD8⁺ T cell differentiation. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:340–356.

Laidlaw BJ, Craft JE, Kaech SM. The multifaceted role of CD4(+) T cells in CD8(+) T cell memory. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:102–111.

McLane LM, Abdel-Hakeem MS, Wherry EJ. CD8 T cell exhaustion during chronic viral infection and cancer. *Annu Rev Immunol.* 2019;37:457–495.

Tscharke DC, Croft NP, Doherty PC, La Gruta NL. Sizing up the key determinants of the CD8(+) T cell response. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:705–716.

Zhang N, Bevan MJ. CD8(+) T cells: foot soldiers of the immune system. *Immunity.* 2011;35:161–168.

Mechanisms of CTL-Mediated Cytotoxicity

Dieckmann NM, Frazer GL, Asano Y, et al. The cytotoxic T lymphocyte immune synapse at a glance. *J Cell Sci.* 2016;129:2881–2886.

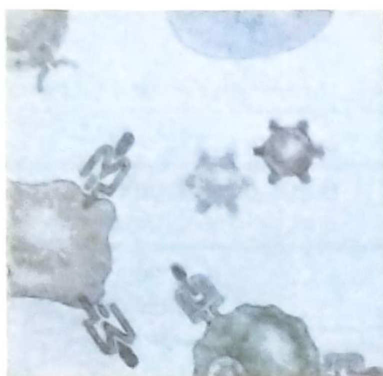
Dotiwala F, Lieberman J. Granulysin: killer lymphocyte safeguard against microbes. *Curr Opin Immunol.* 2019;60:19–29.

Golstein P, Griffiths GM. An early history of T cell-mediated cytotoxicity. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:527–535.

Liu X, Lieberman J. Knockin' em dead: pore-forming proteins in immune defense. *Annu Rev Immunol.* 2020;38:455–485.

Voskoboinik I, Whisstock JC, Trapani JA. Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:388–400.

فصل ۱۲



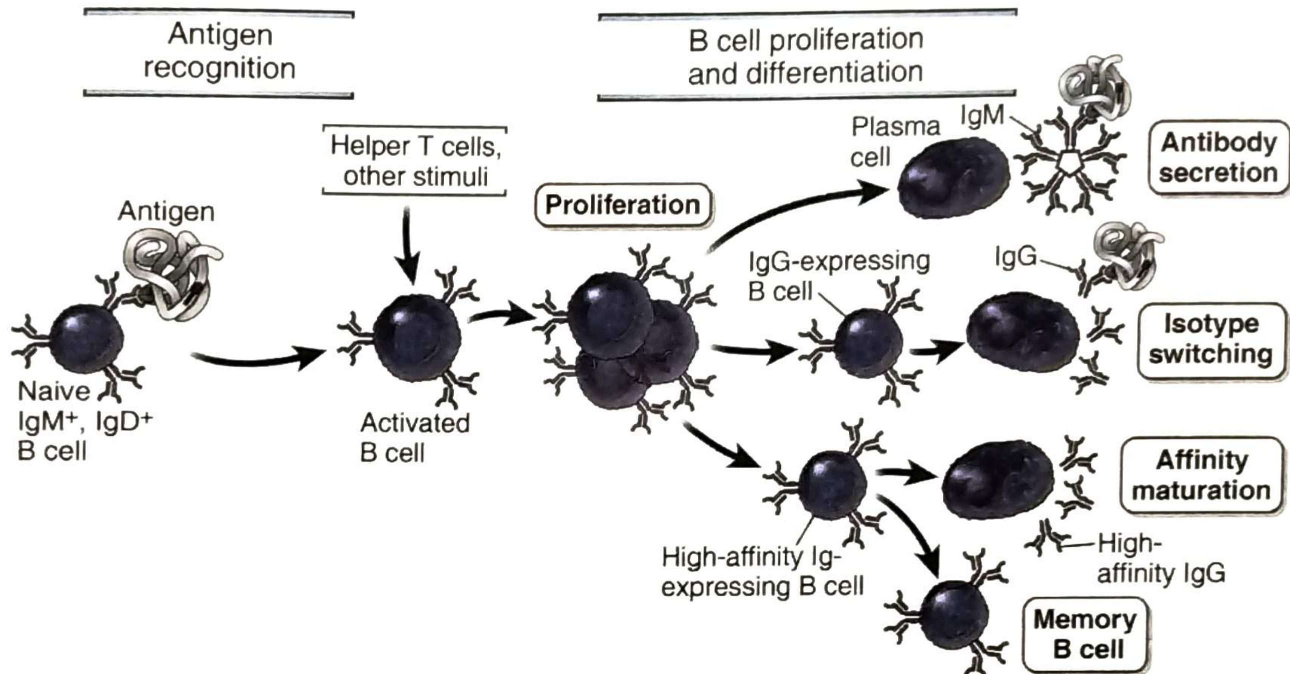


فعال‌شدن سلول B و تولید آنتی‌بادی

ایمنی هومورال با واسطه آنتی‌بادی‌های ترشحی عمل می‌کند که به وسیلهٔ ردهٔ لنفوسیت B تولید می‌شوند. این فصل وقایع سلولی و مولکولی پاسخ ایمنی هومورال به خصوص محرک‌های القاءکننده تکثیر و تمایز سلول B و چگونگی تأثیر این محرک‌ها بر نوع آنتی‌بادی تولید شده را توصیف خواهد کرد. مکانیسم‌هایی که آنتی‌بادی‌ها، میکروب‌ها را حذف می‌نمایند در فصل ۱۳ توصیف می‌شود.

مروری بر پاسخ‌های ایمنی هومورال

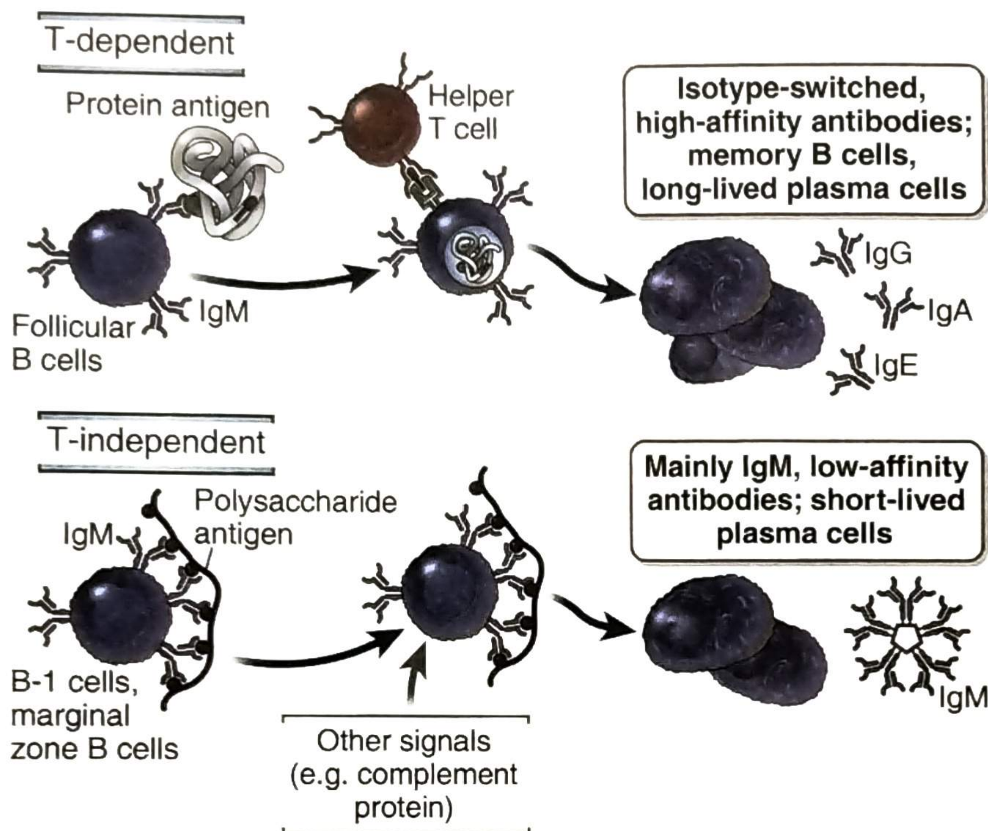
فعال‌شدن سلول‌های B باعث تکثیر و تمایز نهایی آنها به سلول‌های B خاطره‌ای و پلاسماسل‌های تولیدکننده



شکل ۱-۱۲. فازهای پاسخ ایمنی هومورال. فعال‌شدن سلولهای B با شناسایی اختصاصی آنتی‌ژنها توسط پذیرنده‌های ایمونوگلبولین (Ig) سطحی سلول‌ها آغاز می‌شود. آنتی‌ژن و سایر محرکها از جمله سلولهای T یاریگر، تکثیر و تمایز یک‌کلون سلول B اختصاصی را تحریک می‌کنند. اخلاف آن کلون، ممکن است به پلاسماسل تمایز یابند که IgM یا سایر ایزوتایپ‌های Ig (نظیر IgG) را تولید کنند، تحت روند بلوغ میل پیوندی قرار گیرند یا به عنوان سلولهای خاطره (که همچنین معمولاً متحمل کلاس سوئیچینگ و بلوغ میل پیوندی شده‌اند) باقی بمانند.

آنتی‌بادی می‌شود (شکل ۱-۱۲). پاسخهای ایمنی هومورال با شناسایی اختصاصی آنتی‌ژن‌ها به وسیله سلول‌های B در اندام‌های لنفوئیدی ثانویه آغاز می‌شوند. آنتی‌ژن به IgM و IgD غشایی سلولهای B بکر بالغ اتصال می‌یابد و سیگنال‌های لازم برای تکثیر آنها و تمایزشان به پلاسماسل‌ها را تولید می‌کند. یک سلول B منفرد در عرض یک هفته به تعداد ۵۰۰۰ سلول ترشح‌کننده آنتی‌بادی تبدیل می‌شود که هر کدام از آنها می‌توانند در هر ثانیه حدود ۲۰۰۰ مولکول آنتی‌بادی ترشح کنند. این گسترش سلولی و میزان قابل توجه تولید آنتی‌بادی جهت هممگام‌بودن با میکروب‌های تقسیم شونده سریع، ضروری است.

پاسخ‌های آنتی‌بادی بسته به طبیعت آنتی‌ژن و دخالت سلول‌های T یاریگر، وابسته به T یا مستقل از T می‌باشند (شکل ۲-۱۲). اغلب پاسخ‌ها به آنتی‌ژن‌های پروتئینی به کمک سلول T نیاز دارند، بنابراین این آنتی‌ژن‌ها، وابسته به T (T-dependent) نامیده می‌شوند. اصطلاح T یاریگر (helper T lymphocyte) به این دلیل است که سلول‌های T، لنفوسیت‌های B را تحریک می‌کنند یا آنها را در تولید آنتی‌بادی‌ها یاری می‌نمایند. در پاسخ‌های وابسته به T تعدادی از سلول‌های B فعال شده، شروع به تولید آنتی‌بادی‌هایی غیر از IgM می‌کنند؛ این روند ایزوتیپ (کلاس) سوئیچینگ زنجیرهٔ سنگین (heavey chain) isotype [class] switching) نامیده می‌شود (شکل ۱-۱۲ را ببینید). همان‌طور که پاسخ پیشرفت می‌کند، سلول‌های B فعال آنتی‌بادی‌هایی را تولید می‌کنند که با میل پیوندی در حال افزایش به آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شوند، و این سلول‌های B به طور فزاینده‌ای پاسخ غالب را تشکیل می‌دهند؛ این فرآیند بلوغ میل پیوندی (affinity maturation) نام دارد. سلول‌های T یاریگر علاوه بر ایزوتایپ سوئیچینگ و بلوغ میل پیوندی، تولید پلاسماسل‌های با عمر طولانی و ایجاد سلول‌های B خاطره‌ای را تحریک می‌کنند. آنتی‌ژن‌های چند ظرفیتی با شاخص‌های تکراری، نظیر پلی‌ساکاریدها، می‌توانند بدون کمک سلول T سلول‌های B را فعال نمایند. این آنتی‌ژن‌ها مستقل از T **(T-independent)** نامیده

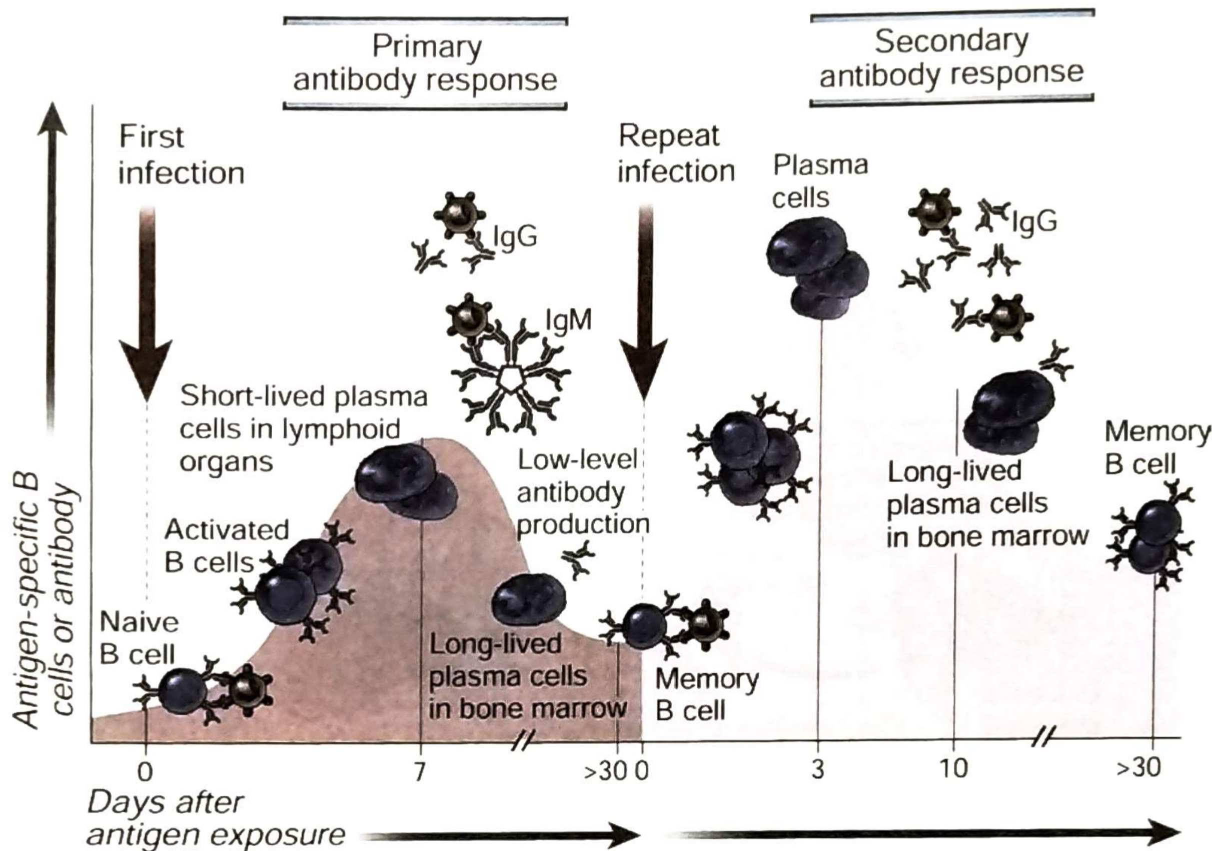


شکل ۲-۱۲. پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به T و مستقل از T. پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به T به آنتی‌ژن‌های پروتئینی غالباً سلول‌های B فولیکولی را درگیر می‌کنند. پاسخ‌های مستقل از T به آنتی‌ژن‌های چند ظرفیتی غالباً توسط سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای در طحال و سلول‌های B1 در جایگاه‌های مخاطی میانجی‌گری می‌شوند. Ig، ایمونوگلبولین

می‌شوند. پاسخ‌های مستقل از T سریع هستند اما نسبتاً ساده‌اند، یعنی غالباً از آنتی‌بادی‌های IgM با میل پیوندی پایین تشکیل شده‌اند، در حالی که پاسخ‌های وابسته به T آهسته‌تر گسترش می‌یابند اما منجر به تولید آنتی‌بادی‌های پایدارتر و با میل پیوندی بالا برای نمونه ایزوتایپ‌های IgG، IgA یا IgE می‌شوند.

پاسخهای آنتی‌بادی اولیه و ثانویه در برابر آنتی‌ژنهای پروتئینی از نظر کمی و کیفی با هم تفاوت دارند (شکل ۳-۱۲). پاسخهای اولیه با فعال‌شدن سلولهای B بکری که قبلاً تحریک نشده‌اند به وجود می‌آیند، در حالی که پاسخهای ثانویه حاصل تحریک کلون‌های گسترش یافتهٔ سلولهای B خاطره می‌باشند. بنابراین، پاسخ ثانویه بسیار سریعتر از پاسخ اولیه ایجاد می‌شود و میزان آنتی‌بادی تولیدشده در پاسخ ثانویه بیشتر است. به علاوه، به دلیل این که سلول‌های خاطره‌ای متحمل ایزوتیپ سوئیچینگ و بلوغ میل پیوندی بیشتری شده‌اند، در پاسخ‌های ثانویه IgG و دیگر ایزوتیپ‌های بیشتری در مقایسه با IgM وجود دارد و میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها نیز بالاتر است.

زیرگروه‌های مختلف سلول‌های B ترجیحاً به انواع مختلف آنتی‌ژن‌ها، پاسخ می‌دهند (شکل ۲-۱۲). سلول‌های B فولیکولار در اندام‌های لنفاوی ثانویه (محیطی) در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی، غالباً پاسخ‌های آنتی‌بادی ایجاد می‌کنند و این پاسخ‌های سلول‌های B نیازمند همکاری با سلول‌های T یاریگر می‌باشد. در طحال (و سایر بافت‌های لنفاوی در انسان) سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای (marginal zone) در بافت‌های مخاطی و صفاق سلول‌های B_1 آنتی‌ژن‌های چند ظرفیتی نظیر پلی‌ساکاریدهای با منشأ خونی را شناسایی کرده و عمدتاً پاسخ‌های آنتی‌بادی غیروابسته به سلول T را آغاز می‌کنند. این اولویت‌ها مطلق نیستند. برخی سلول‌های B ناحیه



ویژگی	پاسخ اولیه	پاسخ ثانویه
اوج (peak) پاسخ	کوچکتر	بزرگتر
ایزوتایپ آنتی‌بادی	معمولاً IgG<IgM	افزایش نسبی در IgG و در مواقع خاص در IgA یا IgE
میل پیوندی آنتی‌بادی	میانگین میل پیوندی کمتر، بیشتر متغیر	میانگین میل پیوندی بالا (بلوغ میل پیوندی)
القاءشده توسط	تمام ایمونوژن‌ها	فقط آنتی‌ژن‌های پروتئینی

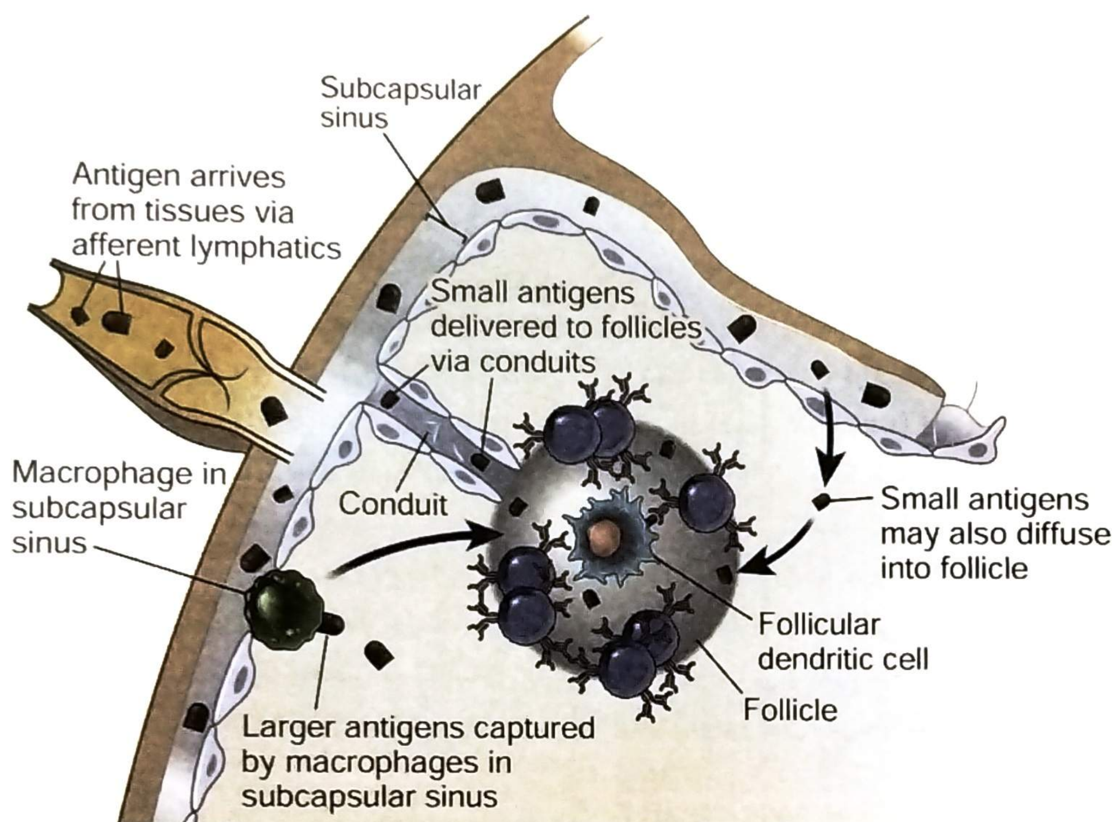
شکل ۳-۱۲. پاسخهای ایمنی هومورال اولیه و ثانویه. در یک پاسخ ایمنی اولیه، سلولهای B بکر توسط آنتی‌ژن تحریک شده و فعال می‌شوند و به سلولهای ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی که آنتی‌بادیهای اختصاصی برای آنتی‌ژن محرک را تولید می‌کنند، تمایز می‌یابند. یک پاسخ ایمنی ثانویه هنگامی ایجاد می‌شود که همان آنتی‌ژن، سلولهای B خاطره را تحریک کرده و منجر به تولید مقدار بیشتری از آنتی‌بادی اختصاصی نسبت به آنتی‌بادی تولیدشده در پاسخ اولیه شود. مشخصات اصلی پاسخ‌های آنتی‌بادی ثانویه در جدول خلاصه شده‌اند. این مشخصات، ویژهٔ پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول‌های T به آنتی‌ژن‌های پروتئینی می‌باشد. Ig، ایمونوگلبولین

حاشیه‌ای در پاسخ‌های وابسته به T شرکت می‌کنند، و برخی سلول‌های B فولیکولی ممکن است پاسخ‌های مستقل از T ایجاد کنند.

با این زمینه، بحث فعالسازی سلول B را با واکنش متقابل آنتی‌ژن با سلول‌های B شروع می‌کنیم. و سپس نقش سلولهای T یاریگر در پاسخهای سلول B به آنتی‌ژنهای پروتئینی و مکانیسم‌های ایزوتایپ سوئیچینگ و بلوغ میل پیوندی را مورد بحث قرار خواهیم داد. در انتهای فصل به پاسخ‌های آنتی‌بادی مستقل از T می‌پردازیم.

شناسایی آنتی‌ژن و فعال‌شدن سلول B القاءشده با آنتی‌ژن

جهت آغاز پاسخ‌های آنتی‌بادی، می‌بایست آنتی‌ژن به دام انداخته شود و به مناطق سلول B اندام‌های لنفاوی ثانویه



شکل ۴-۱۲. مسیرهای تحویل آنتی‌ژن به سلول‌های B فولیکولار. آنتی‌ژن‌های کوچک از طریق لنفاتیک‌های آوران و مجاری (conduits) به سلول‌های B در فولیکول‌ها تحویل داده می‌شوند و آنتی‌ژن‌های بزرگتر توسط ماکروفاژهای سینوس زیر کپسولی یا سلول‌های دندریتیک در مدولا به سلول‌های B در فولیکول تحویل داده می‌شوند.

منتقل گردد. آنتی‌ژن‌ها سپس روند فعال‌شدن سلول B را آغاز می‌نمایند که غالباً همراه با سایر سیگنال‌هایی که طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی توسط میکروب‌ها یا به وسیله ادجوان‌ها در واکسن‌ها ایجاد شده‌اند، عمل می‌نماید. ما در ادامه این وقایع اولیه را در فعال‌شدن سلول B توضیح می‌دهیم.

به دام انداختن آنتی‌ژن و عرضه به سلول‌های B

آنتی‌ژن ممکن است به سلول‌های B بکر در اندام‌های لنفاوی توسط مسیرهای متعدد تحویل داده شود (شکل ۴-۱۲). آنتی‌ژن‌هایی که پاسخ‌های آنتی‌بادی را ایجاد می‌کنند ممکن است در اندازه و ترکیب متفاوت باشند (آنها ممکن است کوچک، محلول، بزرگ، یا ذره‌ای باشند) و می‌توانند آزاد یا متصل به آنتی‌بادی‌ها باشند. مسیرهای اصلی تحویل آنتی‌ژن برای انواع مختلف آنتی‌ژن‌ها در ادامه آمده است.

- اغلب آنتی‌ژن‌ها از جایگاه‌های بافتی توسط عروق لنفاوی آوران به غدد لنفاوی منتقل می‌شوند که این عروق به سینوس زیر کپسولی غده‌ها درناژ می‌شوند. آنتی‌ژن‌های محلول، عمدتاً کوچکتر از ۷۰ کیلودالتون، از طریق مجاری امتداد یافته بین سینوس زیرکپسولی و فولیکول‌های زیرین به ناحیه سلول B دسترسی پیدا می‌نمایند (فصل ۲ را ببینید). در برخی موارد آنتی‌ژن‌های کوچک می‌توانند از طریق انتشار به فولیکول‌ها دسترسی پیدا کنند.
- ماکروفاژهای سینوس زیرکپسولی، میکروب‌های بزرگ و کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی را برداشت می‌نمایند و آن‌ها را به فولیکول‌ها تحویل می‌دهند.
- آنتی‌ژن‌ها در کمپلکس‌های ایمنی وارد شده به طحال به پذیرنده‌های کمپلمان (به خصوص پذیرندهٔ نوع ۲ کمپلمان [CR2, CD21]) روی سلول‌های B ناحیه

حاشیه‌ای متصل می‌شوند و این سلول‌ها می‌توانند کمپلکس‌های ایمنی حاوی آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های B فولیکولار انتقال دهند. سلول‌های B فولیکولار در گردش نیز ممکن است از طریق CR2، آنتی‌ژن‌ها را به دام انداخته و آنها را به فولیکول‌ها تحویل دهند. کمپلکس‌های ایمنی که به فولیکول‌های لنفاوی تحویل داده شده‌اند، می‌توانند به CR2 یا پذیرنده‌های FC برای IgG روی سطح سلول‌های دندریتیک فولیکولار متصل شوند، و سپس آنتی‌ژن‌های در این کمپلکس‌ها در یک روند ثابت (در طی روزها تا هفته‌ها) به سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن عرضه می‌شوند.

- آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی توسط ماکروفاژها در ناحیه حاشیه‌ای فولیکول‌های لنفاوی طحال برداشت می‌شوند و به سلول‌های B در این ناحیه عرضه یا انتقال داده می‌شوند.

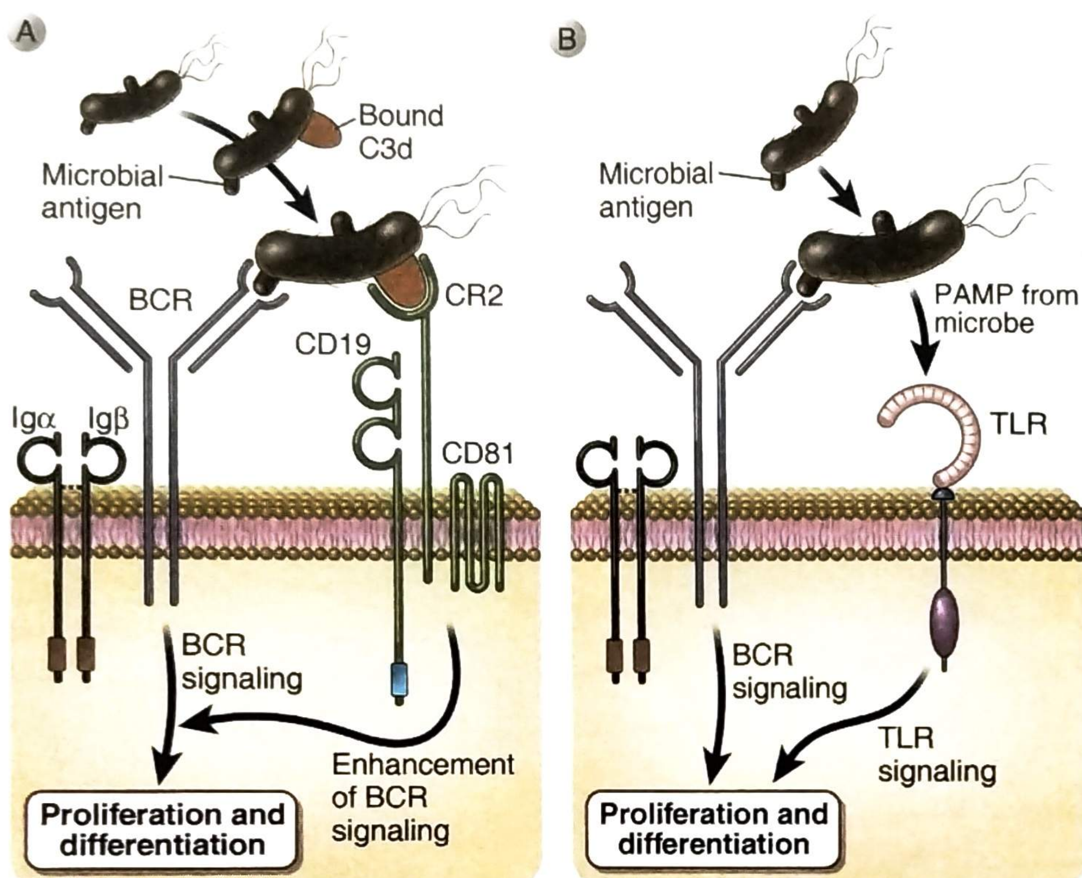
در همهٔ این موارد، ***آنتی‌ژنی که به سلول‌های B عرضه می‌شود به طورکلی در شکل دست‌نخورده و طبیعی خود می‌باشد و توسط سلول‌های عرضه‌کنندهٔ آنتی‌ژن پردازش نشده است***. این نکته یکی از تمایزهای مهم بین اشکال آنتی‌ژن‌های شناسایی شونده توسط لنفوسیت‌های B و T می‌باشد (فصل ۶ را ببینید). اگرچه عرضه آنتی‌ژن به سلول‌های B توسط ماکروفاژهای سینوسی زیر کپسولی، ماکروفاژهای ناحیه حاشیه‌ای طحال، و توسط سلول‌های دندریتیک (DC) در ناحیه مدولاری گره‌های لنفی در مدل‌های تجربی نشان داده است، ولی این که چگونه این سلول‌ها مانع گرفته‌شدن و تجزیهٔ آنتی‌ژن‌های پروتئینی که برداشت کرده‌اند، می‌شوند مشخص نیست.

فعال‌شدن سلول‌های B توسط آنتی‌ژن‌ها و سایر سیگنال‌ها

کمپلکس پذیرنده سلول B (BCR) از سلول‌های B بالغ متشکل از مولکول‌های Ig غشایی که به آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شوند و پروتئین‌های همراه Igα و Igβ که سیگنال‌های فعال‌سازی سلول B را می‌رسانند، می‌باشد. کمپلکس BCR دو نقش کلیدی در پاسخ‌های سلول B دارد. اول اینکه اتصال آنتی‌ژن به پذیرنده، سیگنال‌های بیوشیمیایی به سلول‌های B مخابره می‌کند که فرآیند فعال‌شدن را آغاز می‌نماید. همان‌طور که بعداً شرح داده خواهد شد، سیگنالینگ با آنتی‌ژن‌های چند ظرفیتی مستقل از T قوی‌تر از با آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به T می‌باشد. سیگنال‌های بیوشیمیایی القا شده با آنتی‌ژن از طریق فسفریلاسیون تیروزین‌های موجود در ITAM درون مولکول‌های Igα و Igβ که توسط کیناز خانواده Src میانجی می‌شود، آغاز شده، و با فراخوانی و فعال‌سازی Syk ادامه می‌یابد (فصل ۷ را ببینید). دوم اینکه، BCR آنتی‌ژن متصل‌شده را وارد وزیکول‌های اندوزومی می‌کند و اگر آنتی‌ژن پروتئینی باشد، تبدیل به پپتیدهایی می‌شود که می‌توانند توسط مولکول‌های MHC کلاس II موجود بر سطح سلول‌های B، برای شناسایی توسط سلول‌های T یاریگر، عرضه شوند. این عملکرد عرضه آنتی‌ژن توسط سلول‌های B بعداً در مفهوم فعال‌شدن وابسته به T سلول B شرح داده خواهد شد.

اگرچه شناسایی آنتی‌ژن می‌تواند پاسخ‌های سلول B را آغاز نماید، اما به تنهایی معمولاً جهت تحریک قابل توجه تکثیر و تمایز سلول B حتی برای آنتی‌ژن‌های مستقل از T کافی نمی‌باشد. به منظور القاء پاسخ‌های کامل، محرک‌های دیگری همچون پروتئین‌های کمپلمان، پذیرنده‌های شناساگر الگو و در مورد آنتی‌ژن‌های پروتئینی، سلول‌های T یاریگر با اشغال BCR همکاری می‌نمایند (بعداً شرح داده خواهد شد).

فعال‌شدن سلول B توسط کمک پذیرندهٔ CR2 روی سلول‌های B که قطعات کمپلمان متصل شده به صورت کووالانت به آنتی‌ژن یا بخشی از کمپلکس‌های ایمنی حاوی آنتی‌ژن را شناسایی می‌نمایند، تسهیل می‌شود (شکل ۵،A-۱۲). سلول‌های B فولیکولی و سلول‌های B ناحیه حاشیه‌ای پذیرنده کمپلمان CR2 را بارز می‌کنند؛ میزان CR2 بر روی سلول‌های B ناحیهٔ حاشیه‌ای بسیار بالاتر است. میکروب‌ها در غیاب آنتی‌بادی‌ها، از طریق مسیرهای آلترناتیو، لکتین و در حضور آنتی‌بادی‌ها از طریق مسیر کلاسیک سیستم کمپلمان را فعال می‌کنند (فصل ۴ و ۱۳ را ببینید). در تمامی این شرایط، قطعات کمپلمان تولید شده به میکروب‌ها متصل می‌شوند. یکی از این قطعات، که C3d نامیده می‌شود توسط CR2 شناسایی می‌شود، که



شکل ۵-۱۲. نقش پذیرنده‌های کمپلمان تیپ ۲ و TLR ها در فعال شدن سلول B. در پاسخ‌های ایمنی به میکروب‌ها، فعال شدن سلول‌های B از طریق پذیرندهٔ سلول B (BCR)، توسط آنتی‌ژن پوشیده شده با کمپلمان که به BCR و پذیرندهٔ نوع ۲ کمپلمان (CR2) متصل می‌شود، افزایش می‌یابد **(A)** و همچنین فعال شدن TLR ها به طور همزمان روی سلول‌های B توسط مولکول‌های مشتق از میکروب (که به نام الگوهای مولکولی همراه با پاتوژن [PAMPs] نامیده می‌شوند) اتفاق می‌افتد **(B)**.

قدرت انتقال سیگنال BCR را افزایش دهد و در نتیجه به عنوان یک کمک پذیرنده برای سلول‌های B عمل می‌نماید (فصل ۷ را ببینید). برخی پلی‌ساکاریدهای غیرمیکروبی نیز کمپلمان را از طریق مسیر آلترناتیو یا لکتین فعال می‌نمایند و به این دلیل است که چنین آنتی‌ژن‌هایی قادر به تحریک پاسخ‌های آنتی‌بادی بدون کمک سلول T هستند.

فرآورده‌های میکروبی، پذیرنده‌های شبه Toll (TLR) در روی سلول‌های B را اشغال می‌نمایند که اینها نیز فعال‌شدن سلول B را افزایش می‌دهند (شکل ۵-۱۲). سلول‌های B انسانی چندین TLR از جمله TLR5 که فلاژلین باکتریها را شناسایی می‌نماید؛ TLR7 اندوزومی، که RNA تک‌رشته‌ای را شناسایی می‌نماید و TLR9 که اختصاصی برای DNA غنی از CpG غیرمتیله در اندوزوم است، را بارز می‌کنند (فصل ۴ را ببینید). سلول‌های B موش (اما نه سلول‌های انسانی) همچنین TLR4 را بر سطح خود بیان می‌نمایند که لیپوپلی‌ساکارید (LPS) را شناسایی می‌نماید. این پذیرنده‌های شناساگر الگو، سیگنال‌هایی را فراهم می‌کنند که سیگنال‌هایی از کمپلکس BCR را در طی فعال شدن سلول B، افزایش داده یا با آن همکاری می‌کند. علاوه بر این، فعال‌شدن سلول‌های میلوئید از طریق پذیرنده‌های شناساگر الگو می‌تواند به طور غیرمستقیم فعال‌شدن سلول B را از طریق دو مسیر تحریک نماید. DCها فعال شده از طریق TLR ها به طور قابل توجهی در فعال‌شدن سلول T یاریگر مشارکت می‌نمایند، و سلول‌های یاریگر سلول‌های B را در پاسخ به آنتی‌ژن‌های پروتئینی تحریک می‌نمایند. سلول‌های میلوئید فعال شده به وسیله

TLR ها، سایتوکاین‌های APRIL (یک لیگاند القاکنندهٔ تکثیر) و BAFF (فاکتور فعال کنندهٔ سلول‌های B) را ترشح می‌نمایند که پاسخ‌های سلول B مستقل از T را تقویت می‌کنند.

برهم‌کنش انواع مختلف آنتی‌ژن‌ها (ساختارهای چند ظرفیتی یا پروتئین‌ها) با BCR تکثیر و تمایز سلول B به روش‌های مختلف را آغاز می‌کند. سیگنال‌های BCR ممکن است برای زنده نگه داشتن سلول‌های B، القای تغییرات در بیان پذیرندهٔ کموکاین، و پیشبرد اندوسیتوز آنتی‌ژن کافی باشد (جدول ۱-۱۲). اهمیت انتقال سیگنال از طریق کمپلکس BCR جهت پاسخ‌های بعدی سلول‌ها ممکن است براساس ماهیت آنتی‌ژن تغییر کند. اکثر آنتی‌ژن‌های TI نظیر پلی‌ساکاریدها، حاوی اپی‌توپ‌های مشابه متعددی بر روی هر مولکول هستند. چنین آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی اگرچه مورد شناسایی لنفوسیت‌های T یاریگر قرار نمی‌گیرند ولی قادر به ایجاد اتصال متقاطع مؤثر در بین پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول B و آغاز پاسخ‌ها می‌باشند. برعکس، بسیاری از آنتی‌ژن‌های پروتئینی کروی که در شکل طبیعی وجود دارند، در هر مولکول فقط یک کپی از هر اپی‌توپ را ظاهر می‌کنند. بنابراین، چنین آنتی‌ژن‌های پروتئینی، در شکل تک‌ظرفیتی عملکردی خود، به طور هم زمان نمی‌توانند به چند مولکول Ig متصل شده و بین آنها اتصال متقاطع برقرار کنند؛ در نتیجه توانایی آنها در فعال‌کردن مستقیم BCR محدود است؛ آنها نمی‌توانند سیگنال‌هایی جهت تکثیر و تمایز سلول B را القاء نمایند. برخی از آنتی‌ژن‌های پروتئینی احتمالاً به صورت آرایش‌های مولتی‌والان بر سطح میکروب‌ها یا سلول‌ها عرضه می‌شوند و یا ممکن است به علت مجتمع شدن (aggregated) به شکل مولتی‌والان در آیند. در این موارد، آنتی‌ژن‌های پروتئینی می‌توانند تکثیر و تمایز سلول B را القا کنند.

پس از آنکه سلول‌های B اختصاصی، آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌نمایند، مراحل بعدی در پاسخ‌های ایمنی هومورال بین پاسخ‌های وابسته به T و مستقل از T متفاوت می‌باشند. ما در ادامه فعال‌شدن سلول‌های B توسط آنتی‌ژن‌های پروتئینی و سلول‌های T یاریگر را شرح می‌دهیم.

جدول ۱-۱۲. تأثیرات درگیر شدن پذیرندهٔ آنتی‌ژنی سلول B بر سطح سلول‌های B[a]

تغییر فنوتیپی	پیامد عملکردی
افزایش بروز CCR7	مهاجرت به سمت ناحیه سلول T
افزایش بروز کمک محرک‌های B7	توانایی بالا در فعال‌سازی سلول‌های T یاریگر
افزایش بروز پذیرنده‌ها برای سایتوکاین‌های سلول T	افزایش پاسخ‌گویی به سیگنال‌های سلول‌های T یاریگر
افزایش بروز پروتئین‌های ضد آپوپتوز	افزایش بقای سلول‌های B

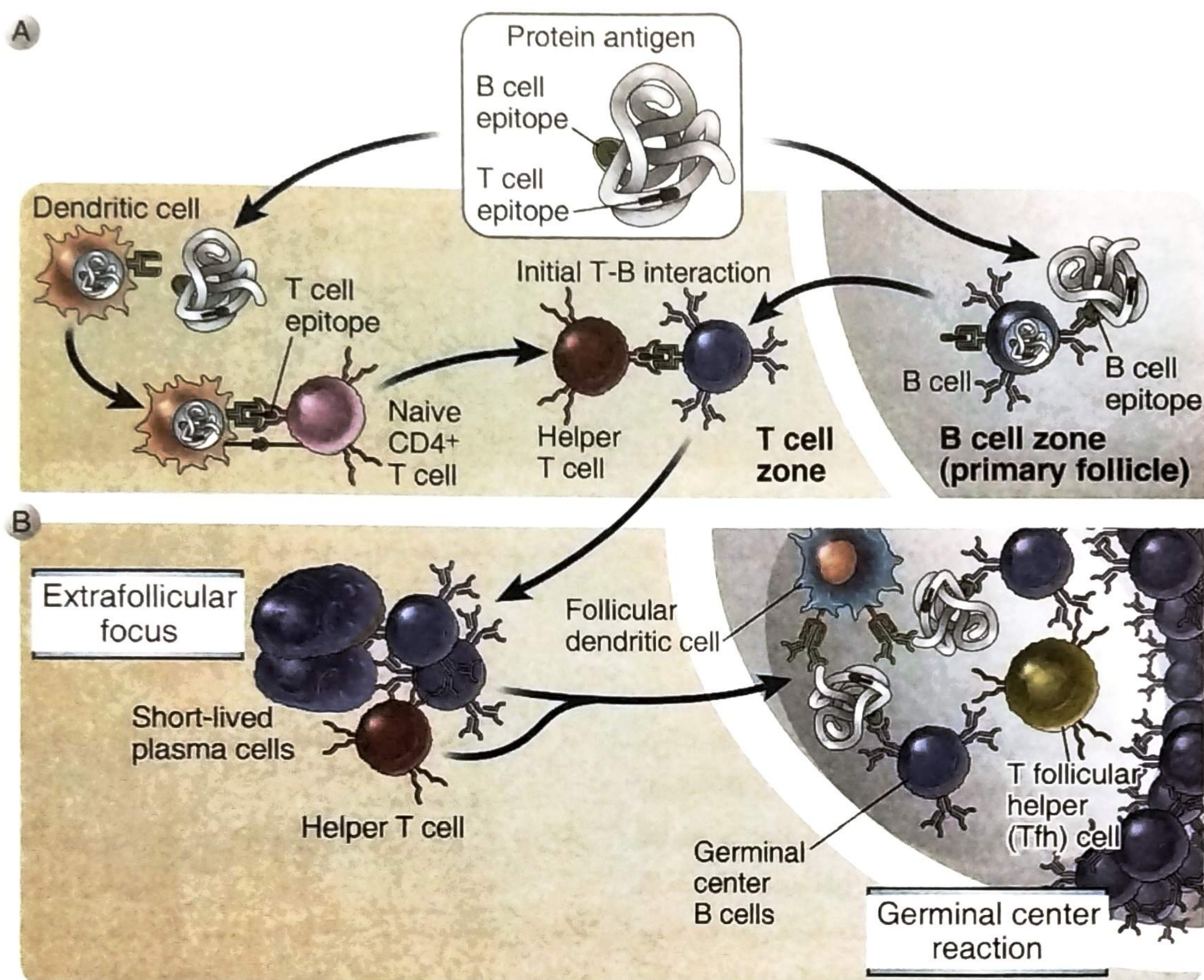
a. این تغییرات ممکن است توسط اتصال آنتی‌ژن‌های پروتئینی به پذیرنده سلول B القا گردند و آنها سلول‌های B را برای پاسخ‌گویی به کمک سلول T آماده می‌سازند. همچنین آنتی‌ژن‌های پروتئینی وارد سلول می‌شوند، پردازش شده، و به سلول‌های T یاریگر عرضه می‌گردند.

پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T یاریگر در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی

نقش کمکی لنفوسیت‌های T به وسیلهٔ آزمایشات انجام گرفته در اواخر دههٔ ۱۹۶۰ ثابت شده است، و در این آزمایش‌ها مشخص شد که پاسخ‌های آنتی‌بادی نیازمند همکاری بین سلول‌های B و سلول‌های T می‌باشند. این مطالعات تجربی کلاسیک از اولین دلایل در نشان دادن اهمیت تعامل بین دو جمعیت سلولی متفاوت در سیستم ایمنی بودند. بعداً ثابت شد که اکثر سلول‌های T یاریگر، لنفوسیت‌های $CD4^+$ $CD8^-$ می‌باشند که آنتی‌ژن‌های پپتیدی عرضه شده توسط مولکول‌های کمپلکس سازگاری بافتی اصلی (MHC) کلاس II را شناسایی می‌نمایند. یکی از یافته‌های برجسته ایمونولوژی درک مکانیسم تعامل‌های بین سلول B و سلول T و اعمال سلول‌های T یاریگر در پاسخ‌های آنتی‌بادی می‌باشد.

ترتیب وقایع در پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T

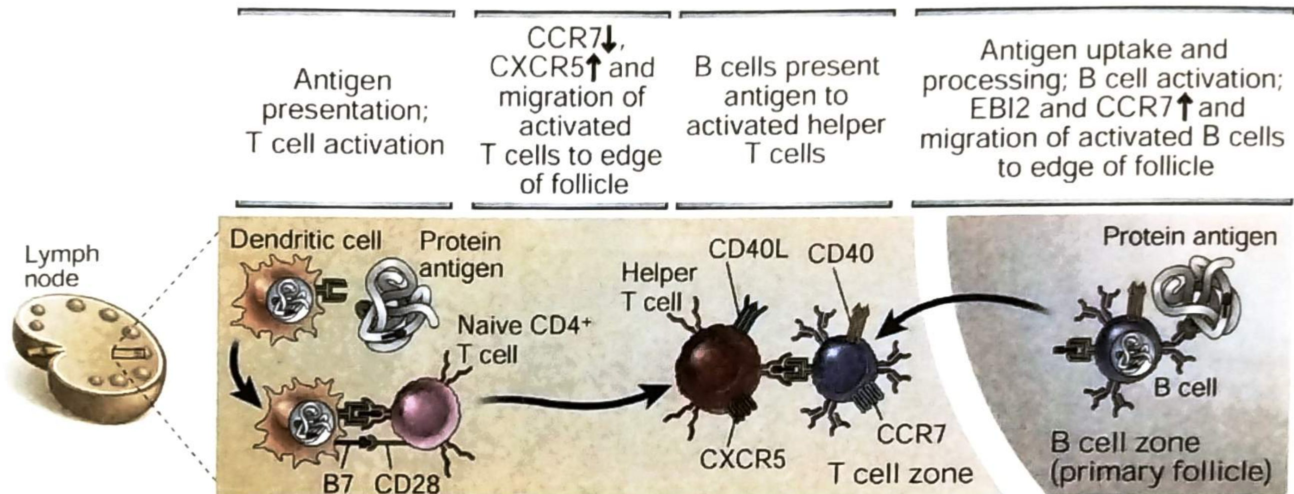
در اندام‌های لنفاوی ثانویه آنتی‌ژن‌های پروتئینی به وسیله لنفوسیت‌های B و T اختصاصی شناسایی شده و دو نوع سلول فعال شده با یکدیگر برهم‌کنش می‌کنند تا



شکل ۶-۱۲. ترتیب وقایع در پاسخ‌های ایمنی هومورال در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به سلول T.

A. پاسخ‌های ایمنی با شناسایی آنتی‌ژن‌ها توسط سلول‌های B و سلول‌های $CD4^{+}$ T آغاز می‌شوند. لنفوسیت‌های فعال شده به طرف همدیگر حرکت می‌کنند و در حد فاصل نواحی سلول B و T وارد واکنش متقابل می‌شوند. **B.** تکثیر و تمایز وابسته به T اولیهٔ سلول B منجر به تشکیل یک کانون خارج فولیکولی می‌شود، که در آن سلول‌های B تکثیر می‌کنند، متحمل ایزوتایپ سوئیچینگ می‌شوند، و به پلاسماسل‌ها (غالباً با عمر کوتاه) تمایز می‌یابند. برخی از سلول‌های T که در کانون خارج فولیکولی فعال شده‌اند به سلول‌های T یاریگر فولیکولار تبدیل شده و همراه با برخی سلول‌های B فعال شده، به منظور تشکیل یک مرکز زایگر به درون فولیکول‌ها باز می‌گردند. وقایع تأخیری در پاسخ‌های سلول B، در مراکز زایگر رخ می‌دهند و شامل موتاسیون سوماتیک و گزینش سلول‌های با میل پیوندی بالا (بلوغ میل پیوندی)، ایزوتایپ سوئیچینگ بیشتر، تولید سلول B خاطره‌ای و تولید پلاسماسل‌های با طول عمر طولانی می‌باشد، که در شکل‌های بعدی شرح داده می‌شود.

پاسخ‌های ایمنی هومورال آغاز شود (شکل ۶-۱۲). سلول‌های $CD4^{+}$ T بکر در ناحیه سلول T توسط آنتی‌ژن (به صورت پپتیدهای پردازش شده، همره با MHC) عرضه شده به وسیله DCها، فعال می‌شوند. سلول‌های B بکر در فولیکول‌ها توسط همان آنتی‌ژن (در شکل فضایی دست نخورده آن) که به آنجا منتقل شده است، فعال می‌شوند. سلول‌های T یاریگر فعال شده و سلول‌های B فعال شده به سمت یکدیگر مهاجرت کرده و در لبه‌های فولیکول با یکدیگر واکنش متقابل می‌دهند، جایی که پاسخ آنتی‌بادی اولیه ایجاد می‌شود. برخی از سلول‌های B و T فعال شده جهت تشکیل مراکز زایگر به فولیکول‌ها مهاجرت می‌کنند که پاسخ‌های آنتی‌بادی تخصص یافته‌تری در آنجا القاء می‌شود. بعداً هر



شکل ۷-۱۲. مهاجرت سلول‌های B و سلول‌های T یاریگر و واکنش‌های متقابل سلول B - سلول T. سلول‌های B و T یاریگر فعال‌شده با آنتی‌ژن در پاسخ به سیگنال‌های کموکاین به سمت یکدیگر حرکت کرده و در لبه فولیکول‌های اولیه در مجاورت هم قرار می‌گیرند و با هم تماس برقرار می‌کنند. CD40L، لیگاند CD40.

یک از این مراحل با جزئیات بحث خواهند شد.

فعال‌شدن اولیه و مهاجرت سلول‌های T یاریگر و سلول‌های B

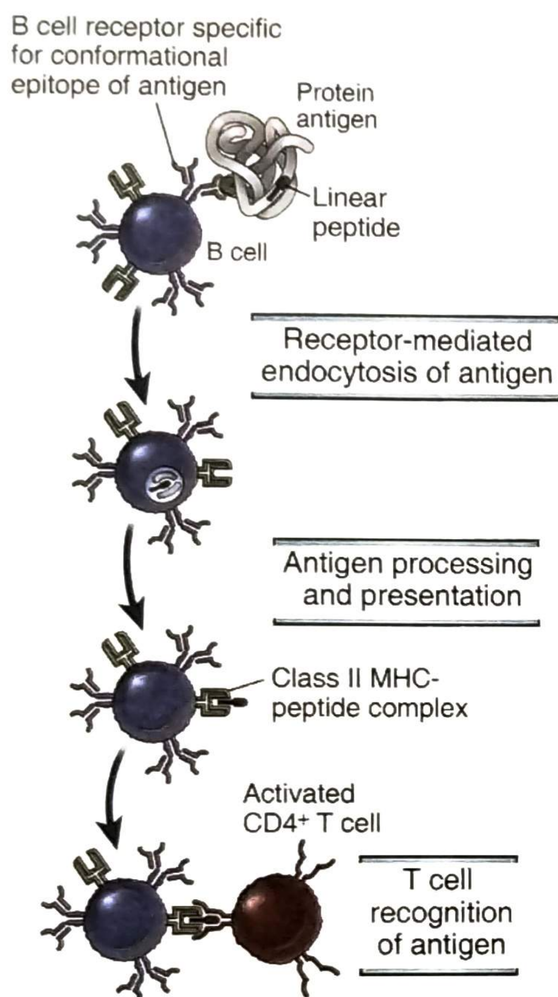
فعال‌شدن همزمان سلول‌های B و T اختصاصی، توسط یک آنتی‌ژن پروتئینی تغییراتی را القا می‌کند که موجب نزدیکی آنها به یکدیگر می‌شود تا امکان این که سلول‌های B و T اختصاصی آنتی‌ژن در کنار هم قرار گرفته و با یکدیگر برهم‌کنش نمایند، افزایش یابد (شکل ۷-۱۲). فراوانی سلول‌های T و B بکر اختصاصی برای یک اپی‌توپ یک آنتی‌ژن، کم و در حدود ۱ در 10^5 تا 10^6 لنفوسیت می‌باشد؛ سلول‌های T و B اختصاصی باید همدیگر را پیدا کرده و به طور فیزیکی با یکدیگر واکنش دهند تا پاسخ‌های قوی آنتی‌بادی تولید شود. این مسأله تا حدودی با حرکت تنظیم شدهٔ سلول‌ها به دنبال شناسایی آنتی‌ژن انجام می‌شود. قبل از مواجهه با آنتی‌ژن، سلول‌های T بکر در ناحیه سلول T ساکن می‌شوند، به دلیل اینکه آنها پذیرندهٔ کموکاینی CCR7 بارز می‌کنند که به کموکاین‌های CCL19 و CCL21 که در این نواحی تولید می‌شوند، متصل می‌شود، سلول‌های B بکر درون فولیکول‌ها باقی می‌مانند زیرا آنها CXCR5 بارز می‌کنند که CXCL13 تولید شده توسط FDCها و دیگر سلول‌های درون فولیکول را شناسایی می‌کند (فصل ۲ را ببینید). پس از فعال‌شدن، سلول‌های T یاریگر CCR7 را کاهش تنظیمی نموده و بروز CXCR5 را افزایش می‌دهند که در نتیجهٔ آن سلول‌های T، در پاسخ به CXCL13، ناحیه سلول T را ترک کرده و به سمت فولیکول مهاجرت می‌نمایند. سلول‌های B از طریق کاهش بروز سطحی پذیرنده کموکاینی CXCR5 و افزایش بروز CCR7 به فعال‌سازی با واسطهٔ آنتی‌ژن BCR پاسخ می‌دهند. این سلول‌ها همچنین EBI2 را افزایش تنظیمی می‌دهند، EBI2 یک پذیرندهٔ جاذب شیمیایی می‌باشد که به لیگاندهای اکسی‌استرول [oxysterol] تولید شده در طول سطح مشترک ناحیه T و فولیکول پاسخ می‌دهد. (EBI2 به دلیل این که به عنوان یک ژن القا شده توسط ویروس Epstein-Barr کشف شد، به این نام نامیده می‌شود). بنابراین سلول‌های B فعال شده به واسطهٔ شیب غلظتی از CCL21 (لیگاند اصلی برای CCR7) و اکسی‌استرول به سمت ناحیه سلول T مهاجرت می‌کنند. نتیجه نهایی این تغییرات این است که لنفوسیت‌های B و T فعال شده با آنتی‌ژن، به سمت یکدیگر کشیده می‌شوند.

آنتی‌ژن‌های پروتئینی توسط سلول B به درون فرو برده می‌شوند و در شکلی که سلول‌های T یاریگر قادر به شناسایی آنها باشند، عرضه می‌شوند و این بیانگر مرحله بعدی در روند فعال‌شدن سلول B وابسته به T می‌باشد.

عرضه آنتی‌ژن توسط سلول‌های B و اثر هاپتن ـ کریر

آنتی‌ژن‌های پروتئینی که توسط BCRهای اختصاصی آنتی‌ژن شناسایی شده‌اند، اندوسیتوز می‌شوند و برای تولید پپتیدهایی که به مولکول‌های MHC کلاس II متصل می‌شوند پردازش شده و به سلول‌های $TCD4^+$ عرضه می‌گردند (شکل ۸-۱۲). این مسیر ارائه آنتی‌ژن از طریق MHC کلاس II به تفصیل در فصل ۶ آمده است، پپتیدهایی که توسط سلول B به سلول T یاریگر عرضه می‌شوند همان پپتیدهایی هستند که در آغاز، یعنی زمانی که به وسیله DCها در ناحیه سلول T ارائه می‌شدند، سلول $T CD4^+$ بکر را فعال کرده‌اند. به دلیل این که BCR یک اپی‌توپ از پروتئین دست نخورده را با میل پیوندی بالا شناسایی می‌نماید، سلول‌های B اختصاصی با کارایی بیشتر (یعنی در غلظت‌های خیلی پایین‌تر) در مقایسه با سایر سلول‌های B که برای آنتی‌ژن اختصاصی نیستند، به این آنتی‌ژن متصل می‌شود. بنابراین، سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن همچنین در عرضه پپتیدهای مشتق از آن آنتی‌ژن بسیار کارآمدتر از سایر سلول‌های B که پذیرنده‌های غشایی برای آن آنتی‌ژن را بارز نمی‌کنند، می‌باشند. این موضوع به آن علت است که سلول‌های B اختصاصی برای یک آنتی‌ژن، قادرند به بهترین شکل با سلول‌های T یاریگر اختصاصی برای آن آنتی‌ژن برهم‌کنش دهند و سیگنال‌های کمکی را دریافت کنند، در حالی که سلول‌های B با سایر BCRها در یک حالت خاموش باقی می‌مانند.

در یک پاسخ سلول B وابسته به سلول T به یک آنتی‌ژن پروتئینی اختصاصی، حداقل دو اپی‌توپ مختلف از پروتئین در این روند شرکت می‌کنند: یک اپی‌توپ سطحی روی پروتئین دست نخورده توسط یک سلول B با ویژگی بالا تشخیص داده می‌شود و یک اپی‌توپ پپتیدی خطی که ممکن است در هر بخشی از پروتئین دست نخورده باشد، متعاقباً توسط پروتئولیز آزاد می‌شود، به مولکول MHC-II متصل و توسط سلول‌های T یاریگر شناسایی می‌شود (شکل ۸-۱۲ را ببینید). آنتی‌بادی‌هایی که سرانجام ترشح می‌شوند اغلب اختصاصی برای شاخص‌های فضایی آنتی‌ژن دست نخورده هستند زیرا Ig غشایی بر سطح سلول B قادر به اتصال به اپی‌توپ‌های فضایی پروتئین‌ها می‌باشد و Ig مشابهی توسط پلاسماسل‌های مشتق از آن سلول‌های B ترشح می‌شود. این ویژگی شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول‌های B، ویژگی دقیق پاسخ آنتی‌بادی را تعیین می‌کند و مستقل از این واقعیت است که سلول‌های T یاریگر فقط اپی‌توپ‌های خطی پپتیدهای پردازش شده را شناسایی می‌کنند. در واقع، یک لنفوسیت B اختصاصی یک اپی‌توپ دست نخورده، ممکن است به یک پروتئین متصل شده و آن را اندوسیتوز نماید و پپتیدهای مختلف متعددی که به MHC



شکل ۸-۱۲. عرضهٔ آنتی‌ژن توسط سلول B به سلول‌های T یاریگر. آنتی‌ژن‌های پروتئینی شناسایی شده توسط ایمونوگلبولین غشایی اندوسیتوز شده و پردازش می‌شوند و قطعات پپتیدی همراه با مولکول‌های کمپلکس سازگاری بافتی (MHC) کلاس II عرضه می‌شوند. سلولهای T یاریگر، کمپلکس‌های پپتید ـ MHC را روی سلولهای B شناسایی کرده و سپس پاسخهای سلولهای B را تحریک می‌نمایند.

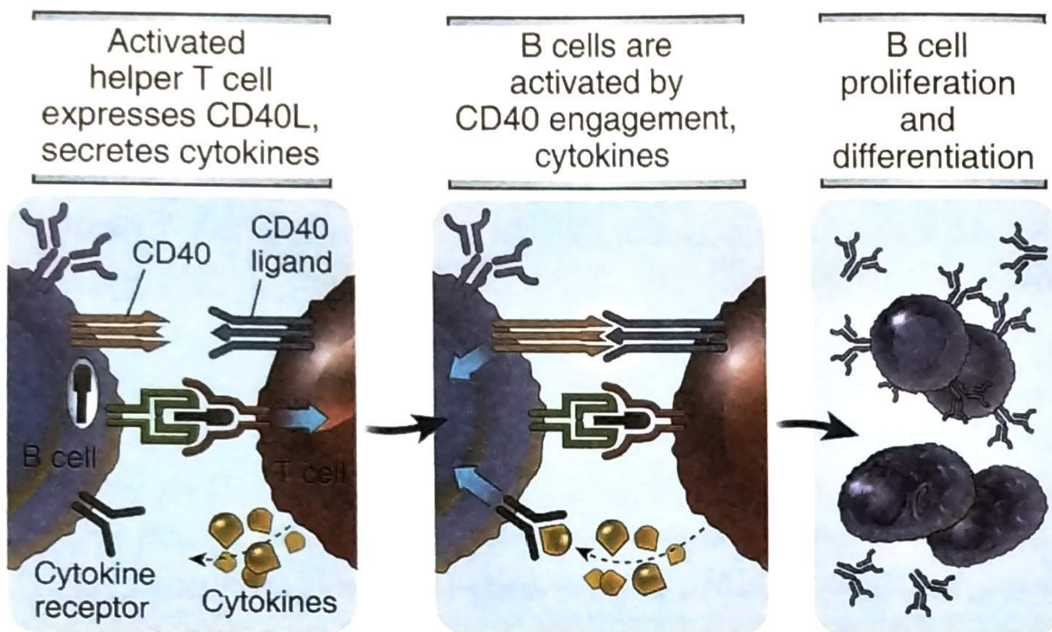
کلاس II متصل هستند را به سلول‌های T یاریگر مختلفی عرضه کنند، اما پاسخ آنتی‌بادی حاصله اختصاصی برای همان پروتئین دست نخورده باقی می‌ماند.

اصول ذکر شده در مورد همکاری سلول T-B، به توضیح پدیده‌ای به نام اثر **هاپتن - کریر** (Hapten-Carrier effect) کمک می‌کند. هاپتن‌هایی نظیر دی‌نیتروفنل (dinitrophenol)، مواد شیمیایی کوچکی هستند که می‌توانند توسط آنتی‌بادی‌های اختصاصی شناسایی شوند ولی به تنهایی ایمنی‌زا نیستند. با این حال، اگر هاپتن‌ها به پروتئین‌هایی که به عنوان کریر عمل می‌کنند، متصل شوند، کونژوگه‌های حاصل می‌توانند پاسخ‌های آنتی‌بادی در برابر هاپتن‌ها را القاء کنند. هاپتن‌ها معادل اپی‌توپ‌های فضایی هستند که توسط سلول‌های B در یک پاسخ وابسته به T به هر آنتی‌ژن پروتئینی، شناسایی می‌شوند. بررسی پاسخ‌های آنتی‌بادی به کونژوگه‌های هاپتن - کریر از اولین مشاهداتی بود که نشان داد چطور عرضهٔ آنتی‌ژن توسط لنفوسیت‌های B در تکامل پاسخ‌های ایمنی هومورال شرکت می‌کند. پاسخ‌های آنتی‌بادی ضد هاپتن که به وسیلهٔ کونژوگه‌های هاپتن - پروتئین ایجاد شده‌اند دارای سه مشخصه مهم هستند: اول، چنین پاسخ‌هایی به همکاری سلول‌های B اختصاصی برای هاپتن و سلول‌های T یاریگر ویژهٔ پروتئین (کریر) نیاز دارند. دوم، به منظور تحریک یک پاسخ، قسمت‌های هاپتن و کریر باید به طور فیزیکی به همدیگر متصل شده باشند و نمی‌توان آنها را به طور جداگانه به کار برد. سوم، واکنش متقابل، محدود به MHC کلاس II است؛ بدین معنی که سلول‌های T یاریگر فقط با آن دسته لنفوسیت‌های B همکاری می‌کنند که مولکول‌های MHC-II مشابه آنهایی که دخیل در فعال‌شدن اولیه سلول‌های T بکر توسط DCها هستند را بارز می‌نمایند. تمام این ویژگی‌های پاسخ‌های آنتی‌بادی به کونژوگه‌های هاپتن - پروتئین را می‌توان از طریق اعمال عرضه کنندگی آنتی‌ژن لنفوسیت‌های B، تفسیر کرد. سلول‌های B اختصاصی هاپتن از طریق شاخص هاپتنی به آنتی‌ژن متصل می‌شوند، کونژوگهٔ هاپتن - کریر را اندوسیتوز کرده اجزای پروتئین را هضم می‌کند، و پپتیدهای مشتق شده از پروتئین کریر را به لنفوسیت‌های T یاریگر اختصاصی کریر عرضه می‌کنند (شکل ۸-۱۲). بنابراین، دو لنفوسیت همکار، اپی‌توپ‌های مختلف همان آنتی‌ژن را شناسایی می‌کنند. هاپتن مسئول فروبردن پروتئین کاریر به داخل لنفوسیت B است و بیانگر آن است که چرا هاپتن و کریر باید از لحاظ فیزیکی به هم مرتبط باشند. برهم‌کنش سلول‌های T با سلول‌های B محدود به MHC می‌باشد، زیرا سلول‌های T پپتیدهای وابسته به MHC خودی را شناسایی می‌کنند.

ویژگی‌های پاسخ‌های ایمنی هومورال در مقابل کونژوگه‌های هاپتن - کریر، برای تمام آنتی‌ژنهای پروتئینی که در آنها یک شاخص داخلی، معمولاً یک شاخص فضایی دست نخورده، توسط سلولهای B (و در نتیجه مشابه هاپتن است) شناسایی می‌شود و شاخص دیگر به شکل پپتید خطی متصل به کلاس MHC II، توسط سلولهای T یاریگر مورد شناسایی قرار می‌گیرد (و مشابه پپتید مشتق از پروتئین کریر است) صدق می‌کند. اثر هاپتن - کریر پایهٔ تکامل واکسن‌های کونژوگه علیه باکتری‌های کپسول‌دار می‌باشد؛ این واکسن‌ها دارای اپی‌توپ‌های کربوهیدراتی هستند که توسط سلول‌های B شناسایی می‌شوند و متصل به پروتئین‌هایی است که توسط سلول T شناسایی می‌شوند که بعداً در این فصل شرح داده می‌شود.

نقش واکنش متقابل CD40L :CD40 در فعال شدن سلول B وابسته به T

سلول‌های T یاریگر پس از فعال‌شدن، لیگاند CD40 (CD40L) را بارز می‌نمایند که پذیرندهٔ خود یعنی CD40 را روی سلول‌های B تحریک شده با آنتی‌ژن اشغال می‌کند، و تکثیر و تمایز اولیه سلول B در کانون‌های خارج فولیکولی و سپس در مراکز زایگر را القا می‌نماید (شکل ۹-۱۲). CD40 یک عضو از ابرخانوادهٔ پذیرنده فاکتور نکروزدهندهٔ تومور (TNF) می‌باشد (فصل ۱۰ را ببینید). لیگاند آن CD40L (CD154) یک پروتئین غشایی تریمر است که مشابه TNF می‌باشد. CD40 به طور ذاتی بر سطح سلول‌های B بارز می‌شود و CD40L بر سطح سلول‌های T یاریگر که اخیراً توسط آنتی‌ژن و کمک‌محرک‌ها فعال شده‌اند، بروز می‌کند. هنگامی که این سلول‌های T یاریگر فعال شده با سلول‌های B عرضه کننده آنتی‌ژن به طور فیزیکی واکنش متقابل بدهند، CD40L، به CD40 سطح سلول‌های B متصل می‌شود. این اتصال به



شکل ۹-۱۲. مکانیسم‌های فعال‌شدن سلول B با واسطهٔ سلول T یاریگر. سلول‌های T یاریگر که با شناسایی آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط سلول‌های B فعال شده‌اند لیگاند CD40 (CD40L) را بیان می‌کند که به CD40 روی سلول‌های B متصل شده و تکثیر و تمایز سلول B را تحریک می‌کند. سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های T یاریگر همچنین با پاسخ‌های سلول B مرتبط هستند.

تغییر شکل فضایی تریمرهای از پیش تشکیل شده CD40 می‌انجامد که همراهی پروتئین‌های سیتوزولی که TRAFs [فاکتورهای همراه با پذیرنده TNF TNF (receptor-associated factors] نامیده می‌شوند را با دومین‌های سیتوپلاسمی CD40 القاء می‌کند. TRAFهای فراخوانده شده به طرف CD40، آبشارهای آنزیمی را آغاز می‌کنند که منجر به فعال‌شدن و جابجایی فاکتورهای نسخه‌برداری همچون NF-κB (فاکتور هسته‌ای κB) و AP-1 (پروتئین فعال کننده ۱) به هسته می‌شوند که در مجموع تکثیر سلول B را تحریک می‌کنند و سنتز و ترشح Ig را افزایش می‌دهند. مسیرهای انتقال سیگنال مشابهی به وسیلهٔ پذیرنده‌های TNF فعال می‌شوند (فصل ۷ را ببینید). سیگنال‌های القا شده توسط CD40 برای واکنش‌های بعدی مرکز زایگر ضروری هستند، چنانچه بعداً بحث خواهد شد. همچنین، در فعال‌شدن DC و ماکروفاژ با واسطه سلول T نیز، واکنش متقابل CD40L سطح سلول‌های T فعال با CD40 سطح DCها و ماکروفاژها شرکت دارد (فصل ۶ و ۱۰ را ببینید).

موتاسیون‌هایی در ژن CD40L باعث بیماری با نام **سندرم افزایش IgM (hyper-IgM syndrome) وابسته به X** می‌شود که با واسطهٔ نقایصی در تولید آنتی‌بادی، به خصوص ایزوتیپ سوئیچینگ، و بلوغ میل پیوندی، و نقص در ایمنی با واسطهٔ سلول تشخیص داده می‌شود (فصل ۲۱ را ببینید). ناهنجاری‌های مشابهی در موش‌های حذف ژن شده CD40 یا CD40L مشاهده می‌شود. جالب توجه است که یک ویروس DNAدار به نام اپشتاین‌بار ویروس (EBV)، سلول‌های B انسان را آلوده کرده و تکثیر آنها را القاء می‌نماید. این امر منجر به فناناپذیری سلول‌ها و گسترش لنفوماها (lymphomas) می‌گردد. دم سیتوپلاسمی یک پروتئین از EBV به نام LMP1 (Latent membrane protein 1) با مولکول‌های TRAF همراه می‌شوند که در دومین سیتوپلاسمی CD40، وجود دارد و این امر، تکثیر سلول B را به طور مشخصی تحریک می‌کند. بنابراین، LMP1 این ویروس از نظر عملکرد همسان مولکول انتقال‌دهندهٔ سیگنال در سلول B در شرایط فیزیولوژیک می‌باشد و EBV ظاهراً یک مسیر طبیعی فعال‌شدن لنفوسیت B را به منظور افزایش بقا و تکثیر سلول‌هایی که ویروس می‌تواند در آنها تکثیر یابد، انتخاب می‌کند.

جدول ۲-۱۲. پاسخ‌های سلول B خارج فولیکولی و سلول B مرکز زایگر

ویژگی	پاسخ مرکز زایگر	پاسخ خارج فولیکولی
مکان	مراکز زایگر از فولیکول‌های ثانویه	طناب‌های مرکزی غدد لنفاوی و محل‌های اتصال ناحیه سلول T و پولپ قرمز طحال
سیگنال‌های CD40	ضروری	ضروری
یاری سلول T تخصص یافته	سلول‌های Tfh در مرکز زایگر	سلول‌های T یاریگر خارج فولیکولی
بروز AID	بلی	بلی
ایزوتیپ سوئیچینگ	بلی	بلی
هیپرموتاسیون سوماتیک	به میزان زیاد	به میزان کم
بلوغ میل پیوندی آنتی‌بادی	زیاد	کم
سلول‌های B تا انتها تمایز یافته	پلاسماسل‌ها با عمر طولانی که به مغز استخوان مهاجرت می‌کنند و سلول‌های خاطره‌ای	پلاسماسل‌ها با عمر کوتاه (طول عمر حدود ۳ روز)
فاکتورهای نسخه‌برداری فعال در سلول‌های B	BCL-6	BLIMP-1

AID, activation-induced cytodine deaminase; BCL-6, B cell lymphoma 6; BLIMP-1, B lymphocyte-induced maturation protein 1; Tfh, follicular helper T cell.

علاوه بر CD40L روی سلول‌های T یاریگر که سلول‌های B را فعال می‌کند، سلول‌های T یاریگر همچنین سایتوکاین‌هایی ترشح می‌نمایند که در پاسخ سلول B مشارکت می‌کنند. سایتوکاین‌های مشتق از سلول T برای واکنش‌های مرکز زایگر ضروری می‌باشند، که بعداً شرح داده می‌شود. همچنین چندین سایتوکاین در مراحل اولیه تکثیر و تمایز سلول B مشارکت می‌کنند اما مشخص نمی‌باشد که آیا در حقیقت آنها برای این پاسخ‌ها ضروری هستند یا خیر.

بعد از برهم‌کنش اولیه سلول‌های T یاریگر فعال با سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن در حد فاصل فولیکول و ناحیه سلول T، فعالسازی بعدی سلول‌های B به وسیلهٔ سلول‌های T یاریگر می‌تواند در دو جایگاه مختلف رخ دهد. یکی خارج از فولیکول‌ها در یک کانون خارج فولیکولی (extrafolicular focus) و دیگری در مراکز زایگر فولیکول‌ها. ماهیت پاسخ سلول B در این مناطق متفاوت می‌باشد (جدول ۲-۱۲).

فعال‌شدن خارج فولیکولی سلول B

فعال شدن سلول B در کانون خارج فولیکولی یک پاسخ آنتی‌بادی اولیه به آنتی‌ژن‌های پروتئینی را فراهم می‌کند و واکنش مرکز زایگر متعاقب را موجب می‌شود. در کانون خارج فولیکولی فعال‌شدن سلول B وابسته به T، آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی پایین ایجاد می‌کنند که می‌توانند گردش کرده و گسترش یک عفونت را محدود کنند. هر کدام از چنین کانون‌هایی ممکن است حاوی ۲۰۰-۱۰۰ پلاسماسل ترشح کنندهٔ آنتی‌بادی باشند. در طحال کانون‌های خارج فولیکولی در قسمت‌های خارجی غلاف لنفاوی اطراف شریانچه‌ای (periarteriolar lymphoid sheath [PALS]) که غنی از سلول T است، یا بین ناحیه سلول T و پولپ قرمز تشکیل می‌گردند و این مجموعه‌های سلولی همچنین کانون‌های PALS (PALS foci) نامیده می‌شوند. کانون‌های وابسته به T مشابهی در طناب‌های مرکزی (medullary cord) غده‌های لنفاوی مشاهده می‌شود.

سلول‌های B که به وسیلهٔ سلول‌های T یاریگر از طریق CD40L در کانون خارج فولیکولی فعال شده‌اند متحمل ایزوتایپ سوئیچینگ می‌شوند. در واقع، کانون خارج فولیکولی محلی است که اغلب ایزوتایپ سوئیچینگ در طی پاسخ‌های

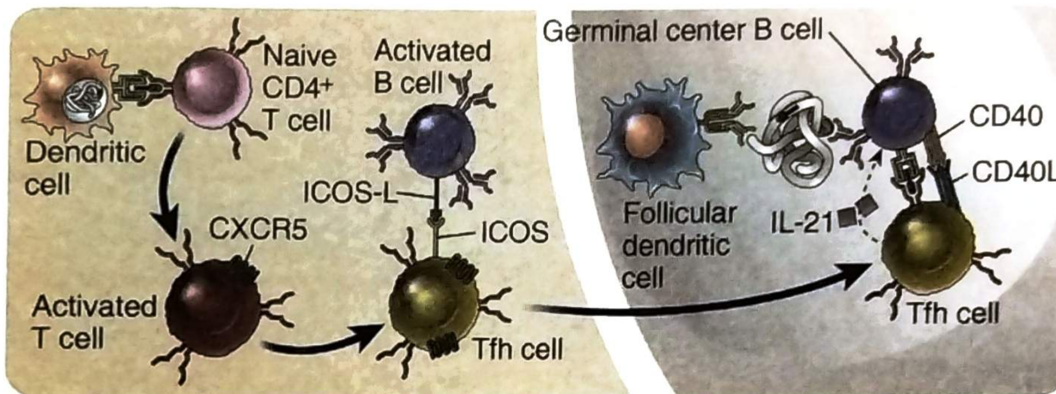
آنـتی‌بادی بـه آنـتی‌ژن‌های پـروتئینی در آن رخ مـی‌دهد. سلول‌های ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی، شامل پلاسمابلاست‌ها و پـلاسماسل‌های بـافتی هسـتند، کـه در کـانون‌های خـارج فـولیکولی تـولید مـی‌شوند اغـلب دارای طـول عـمر کـوتاه می‌باشند و این سلول‌ها توانـایی مـهاجرت بـه مکـان‌های دوردست همچون مغز استخوان را کسب نـمی‌نمایند. مـقدار کمی از آنتی‌بادی تولید شده در ایـن کـانون‌ها در تشکـیل کمپلکس‌های ایمنی (که حاوی آنتی‌ژن، آنتی‌بادی و احتمالاً کمپلمان می‌باشند) مشارکت می‌نماید، این کمپلکس‌ها بـه وسـیلهٔ سـلول‌های دنـدریتیک فـولیکولار در فـولیکول‌های لنـفاوی بـه دام انـداخـته مـی‌شوند. سـلول‌های دنـدریتیک فـولیکولار سـپس کـموکاین‌هایی احـتمالاً در پـاسخ بـه کمپلکس‌های ایمنی آزاد می‌کنند که تعداد کمی (غالباً یک یا دو عدد) سلول‌های B فعال شده را از کانون خارج به داخـل فولیکول‌ها هدایت می‌کند تا واکنش مراکـز زایگـر را آغـاز نمایند. پاسخ خارج فولیکول همچنین به تولید **سلول‌های T یاریگر فولیکولی (Tfh)** کمک می‌کند کـه بـه فـولیکول‌ها مهاجرت کرده و برای تشکیل مراکز زایگر مورد نیاز می‌باشد.

سلول‌های T یاریگر فولیکولی (Tfh)

طی ۷-۴ روز پس از برخورد با آنتی‌ژن، سـلول‌های B فعال شده اخـتصاصی آنـتی‌ژن در خـارج از فـولیکول، برخی سلول‌های T از قبل فعال شده را برای تـمایز بـه سلول‌های Tfh القاء مـی‌کنند، کـه ایـن سـلول‌های Tfh پـذیرنده کـموکاینی CXCR5 را بـه مـیزان زیـادی بـارز مـی‌کنند و تـوسط کـموکاین CXCL13 بـه داخـل فولیکول‌های لنفاوی کشیده مـی‌شوند. ایـن کـموکاین لیگاند CXCR5 بوده و در شکل‌گیری و عـملکرد مـرکز زایگر نقش مهمی را ایفا می‌کند. سلول‌های Tfh علاوه بر CXCR5، ICOS (inducible costimulator)، PD1 (Programmed death-1)، سـایتوکاین IL-21 و فـاکـتور نسـخه‌برداری BCL-6 را بـارز مـی‌کنند. سـلول‌های Tfh فنوتیپی دارند که آنها را از زیر رده‌های Th1، Th2 و Th17 سلول‌های T اجرایی کـه در فـصل ۱۰ تـوضیح داده شـدند، متمایز می‌سازد.

تمایز سلول‌های Tfh از سلول‌های $CD4^+$ T بکر به دو مرحله نیازمند است: فعال‌شدن اولیه توسط DCهای عرضه کننده آنتی‌ژن و فعال‌شدن بعدی توسط سلول‌های B (شکل ۱۲-۱۰). انتخاب بین سرنوشت Th1، Th2 یا Th17 از یک طرف و یا سرنوشت Tfh از طرف دیگر تا حدی بـه قـدرت واکنش متقابل اولیه بین کمپلکس‌های پپتید ـ MHC کلاس II روی DCها و پذیرنده سلول T (TCR) روی سلول‌های $CD4^+$ T بکر بستگی دارد. فعالسازی قـوی TCR تـوسط DCها، با تـقویت بـروز سـرکوبگر نسـخه‌برداری BCL-6 و کاهش میزان زنجیره α پذیرنده IL-2 (IL-2R)، موجب القا سلول‌های Tfh می‌شود. این بروز اولیـه BCL-6 بـه هـمراه سیگنالینگ ضعیف از IL-2R، مانع به دست آمدن سرنوشت سلول Th1، Th2 یا Th17 می‌شود. برخی از این سلول‌های T فعال شده شروع به بروز CXCR5 می‌کنند، و تمایز نهایی آنها به سلول‌های Tfh به برهمکنش با سلول‌های B فعال شده نیاز دارد. تعدادی از مولکول‌های روی سـلول‌های B و سلول‌های T یاریگر نقش‌های کلیدی در تولید سـلول‌های Tfh دارند. اتصال مولکول کمک تحریکی لیگاند ICOS روی سلول B فعال شده به رسپتور آن، ICOS (عضوی از خانوادهٔ CD28) روی سلول‌های T، موجب تمایز سـلول‌های T بـه سلول‌های Tfh می‌شود. تولید Tfh به واکنش‌های مـتقابل بین سلول‌های B فعال شده و سلول‌های T یاریگر که توسط اعضای خانواده SLAM میانجی‌گری مـی‌شود، نـیز وابسـته می‌باشد. یک مولکول انتقال سیگنال کـه بـا پـروتئین‌های خانوادهٔ SLAM در سلول Tfh همراه می‌شود، پروتئین همراه با SLAM (SAP) نامیده می‌شود؛ انتقال سیگنال از طـریق SAP، تنظیم کننده‌های نسخه‌برداری به خـصوص BCL-6 که مورد نیاز برای تکامل Tfh است، را پایدار می‌نماید. SAP در افراد مبتلا به سندرم لنفوپرولیفراتیو وابسته به X (XLP)، موتاسیون یافته است که هـمراه بـا نـقایصی در پـاسخ‌های آنتی‌بادی و سلول T سـیتوتوکسیک مـی‌باشد (فـصل ۲۱ را ببینید).

سایتوکاین شاخص تولید شده تـوسط سـلول‌های Tfh، IL-21 می‌باشد. این سایتوکاین جهت توسعه مرکز زایگر مورد نیاز است و همچنین در تولید پلاسماسل‌ها در واکنش مرکز زایگر مشارکت می‌نماید. IL-21 ترشح شده توسط سلول‌های Tfh وقایع گزینش سلول B در مرکز زایگر و تمایز سلول‌های B فعال شده به پلاسما بلاست‌ها را تسهیل می‌کند. علاوه بر IL-21، سـلول‌های Tfh سـایتوکاین‌های دیگـری از جـمله



شکل ۱۰-۱۲. تولید سلول‌های T یاریگر فولیکولار. تولید سلول‌های T یاریگر فولیکولار (Tfh) به فعال‌شدن متوالی سلول‌های T، نخست توسط سلول‌های دندریتیک و سپس توسط سلول‌های B فعال شده وابسته است. واکنش‌های متقابل کمک محرک القاشونده (ICOS) – لیگاند ICOS (ICOS-L) برای تمایز سلول Tfh ضروری می‌باشند. سلول‌های Tfh تمایز یافته به مراکز زایگر مهاجرت کرده که در آنجا سلول‌های B را فعال می‌کنند. IL، اینترلوکین

IL-4 و IL-13 و همچنین احتمالاً میزان کمتری از IFN-γ را ترشح می‌کنند، نقش برخی از این سایتوکاین‌ها در ایزوتیپ سوئیچینگ مشخص شده است، که جلوتر بحث خواهد شد. برخی سلول‌ها Tfh خارج فولیکولی می‌توانند سایتوکاین‌هایی نظیر IL-4 و IL-21 تولید کنند که منجر به تحریک ایزوتایپ سوئیچینگ در خارج از مرکز زایگر (که به طور خلاصه شرح داده شد)، می‌شوند.

واکنش مرکز زایگر

وقایعی که مشخصهٔ پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T یاریگر می‌باشند، شامل بلوغ میل پیوندی، تولید پلاسماسل با عمر طولانی و سلول‌های B خاطره‌ای، و ایزوتایپ سوئیچینگ مستمر می‌باشند که در ساختارهای سازمان یافته به نام مراکز زایگر اتفاق می‌افتد که در فولیکول‌های لنفی و در طی پاسخ‌های ایمنی وابسته به T ایجاد می‌شوند. فرآیند پیچیدهٔ تمایز سلول B و انتخاب سلول‌های با پذیرندهٔ آنتی‌ژنی با بالاترین میل پیوندی که در این مکان‌ها رخ می‌دهد به نام واکنش مرکز زایگر نامیده می‌شود.

مراکز زایگر در اندام‌های لنفاوی ثانویه حدود ۷-۴ روز پس از شروع یک پاسخ سلول B وابسته به T ایجاد می‌شوند. مدت‌ها قبل از این که اهمیت عملکردی این ساختار آناتومیک مشخص شود، این ساختار توسط مورفولوژیست‌ها به نام مرکز زایگر (germinal center) نامیده شد، زیرا حضور تعداد زیاد اشکال میتوزی در این ناحیه نشان‌دهندهٔ این است که سلول‌های جدید در آنجا تولید می‌شود یا شروع به رشد می‌کنند ("germinated") مراکز زایگر از دو ناحیه مجزا تشکیل شده‌اند: یک **ناحیه تاریک (dark zone)**، که دارای جمعیت متراکمی از سلول‌های B است که به سرعت تکثیر می‌شوند و در برش‌های بافتی رنگ‌آمیزی شده با هماتوکسیلین، تاریک دیده می‌شوند؛ و یک ناحیهٔ روشن **(light zone)**، که در آن سلول‌های B با میل پیوندی بالا برای بقا انتخاب می‌شوند و تمایز بیشتری می‌یابند اما بسیاری از سلول‌ها می‌میرند، به همین دلیل، این ناحیه با همان رنگ به طور ضعیفی رنگ می‌گیرد (شکل ۱۱-۱۲). ترکیب سلولی این نواحی متفاوت است. سلول‌های Tfh فقط در ناحیهٔ روشن حضور دارند. ناحیه روشن همچنین حاوی یک نوع سلول استرومایی به نام سلول دندریتیک فولیکولی **(FDC)** نیز می‌باشد. FDCها از پیش‌سازهای مغز استخوان منشأ نگرفته‌اند و از لحاظ تکاملی به سلول‌های رتیکولار فیبروبلاستی مرتبط هستند. آنها تنها در فولیکول‌های لنفاوی یافت می‌شوند و پذیرنده‌های کمپلمان (CR1، CR2 و CR3) و پذیرنده‌های Fc را بارز می‌کنند. تمام این مولکول‌ها در عرضه آنتی‌ژن‌ها برای گزینش سلول‌های B مرکز زایگر نقش دارند که بعداً شرح داده می‌شوند. FDCها مولکول‌های MHC کلاس II را بارز نمی‌کنند و علیرغم

نامشان، از DCهای بارزکننده MHC کلاس II که پپتیدها را به لنفوسیت‌های T عرضه می‌نمایند، متفاوت می‌باشند. زوائد سیتوپلاسمی طویل FDCها یک شبکهٔ توری مانند (meshwork) را تشکیل می‌دهند که مراکز زایگر در اطراف آن شکل می‌گیرند.

واکنش مرکز زایگر شامل مراحل متوالی می‌باشد (شکل ۱۲-۱۲).

۱. شکل‌گیری مرکز زایگر توسط سلول‌های Tfh: واکنش مرکز زایگر با مهاجرت سلول‌های Tfh به درون فولیکول آغاز می‌گردد، این مهاجرت توسط کموکاین CXCL13 که به CXCR5 سطح سلول‌های T متصل می‌شود، هدایت می‌شود.

۲. ورود سلول‌های B به درون GC: سلول‌های B تحریک شده با آنتی‌ژن که از طریق برهمکنش‌های CD40L-CD40 در کانون خارج فولیکولی فعال شده‌اند، EBI_2 را تنظیم کاهشی می‌دهند و به درون فولیکول حرکت می‌کنند تا مرکز زایگر را تشکیل دهند. هر مرکز زایگر شامل سلول‌های B می‌باشد که از تعداد کمی تا حدود ۱۰۰ کلون اختصاصی آنتی‌ژن منشأ گرفته‌اند. کلون‌های مختلف سلول B اختصاصی آنتی‌ژن می‌توانند به سلول‌های B خاطره‌ای و پلاسماسل‌های با عمر طولانی تکامل یابند.

۳. تکثیر سلول B: سلول‌های B که توسط سلول‌های Tfh از طریق برهم‌کنش‌های CD40L-CD40 تحریک شده‌اند، به طور متوالی تکثیر می‌شوند، و ناحیه تاریک مرکز زایگر را تشکیل می‌دهند. زمان دو برابر شدن این سلول‌های B در حال تکثیر درون مرکز زایگر بین ۶ تا ۱۲ ساعت تخمین زده می‌شود، بنابراین یک لنفوسیت منفرد، در طی ۵ روز می‌تواند به تعداد زیاد ۵۰۰۰ اخلاف تبدیل شود.

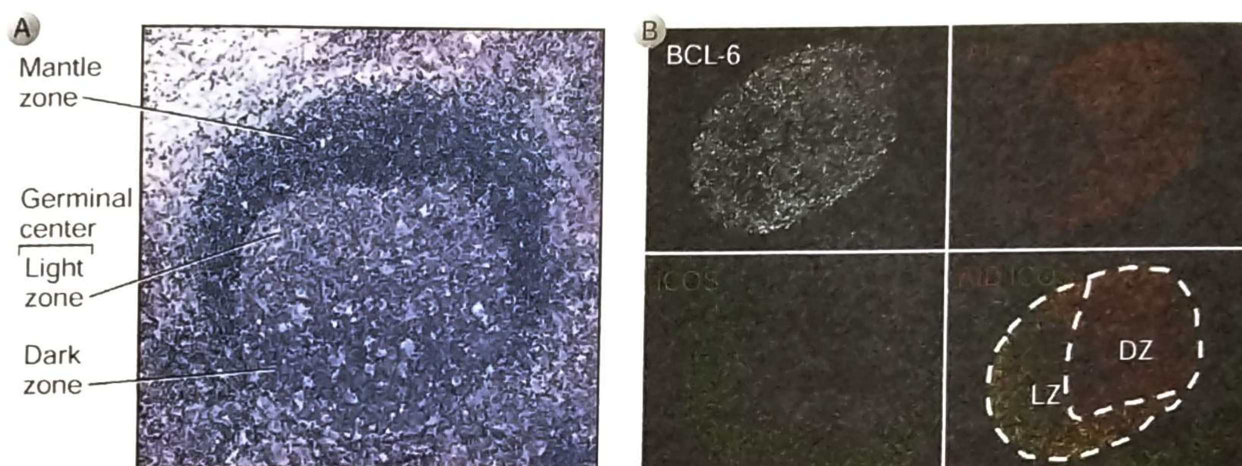
۴. موتاسیون‌های سوماتیک در ژن‌های Ig: ژن‌های IgV در سلول‌های B در حال تکثیر ناحیه تاریک در بخشی از یک روند به نام هایپرموتاسیون سوماتیک، جهش می‌یابند. این روند توسط آنزیم سیتیدین دآمیناز القاشده توسط فعال‌شدن [activation-induced (AID) cytidine deaminase] که در سلول‌های B ناحیه تاریک بروز بالایی دارد، آغاز می‌گردد. مکانیسم‌های جهش سوماتیک جلوتر شرح داده شده است.

۵. مهاجرت سلول B درون GC: پس از چندین تقسیم، سلول‌های B ناحیهٔ تاریک تقسیم را متوقف می‌کنند و بروز پذیرندهٔ کموکاینی CXCR4 را خاموش می‌کنند. لیگاند CXCR4، CXCL12، در ناحیه تاریک فراوانی بیشتری نسبت به ناحیه روشن دارد. از دست دادن بروز CXCR4 منجر به مهاجرت این سلول‌های B بسیار جهش یافته و غیرتقسیم شونده به ناحیه روشن مجاور که شامل سلول‌های Tfh و FDCها می‌باشد، می‌شود. این سلول‌های B غیرتقسیم شوندهٔ ناحیهٔ تاریک همچنان CXCR5 را بارز می‌نمایند و به سمت غلظت بالاتر CXCL13 درون ناحیه روشن کشیده می‌شوند.

۶. انتخاب سلول‌ها B با میل پیوندی بالا: در ناحیهٔ روشن، سلول‌های B که متحمل هایپرموتاسیون سوماتیک شده‌اند، از لحاظ توانایی شناسایی آنتی‌ژن عرضه شده توسط FDCها و آنتی‌ژن آزاد موجود در GC ارزیابی می‌شوند. سلول‌های B که BCRهای با میل پیوندی بالا کسب کرده باشند، با احتمال بیشتری آنتی‌ژن را به دام می‌اندازند، و آن را به سلول‌های Tfh عرضه می‌کنند و سیگنال‌های با واسطه CD40 و سایتوکاین از طرف سلول‌های T را دریافت می‌کنند. در نتیجه، این سلول‌های B برای بقا و تمایز بیشتر انتخاب می‌شوند. سلول‌های B ممکن است انتخاب نشوند و دچار مرگ آپوپتوزی در ناحیه روشن شوند. این روند انتخاب نیز جلوتر با جزئیات بیشتری شرح داده شده است.

۷. موتاسیون و انتخاب مکرر: سلول‌های B که در ناحیهٔ روشن انتخاب مثبت شده‌اند، فاکتور نسخه‌برداری MYC را بارز می‌کنند، پذیرندهٔ کموکاینی CXCR4 را دوباره بارز می‌کنند و بنابراین به ناحیهٔ تاریک باز می‌گردند. سلول‌های B مرکز زایگر می‌توانند متحمل دوره‌های مکرری از موتاسیون و انتخاب شوند، و در صورتی که انتخاب مثبت شوند از ناحیه روشن به ناحیه تاریک، به جلو و عقب مهاجرت می‌کنند. این روند منجر به بلوغ میل پیوندی پاسخ آنتی‌بادی می‌شود.

۸. تمایز به پلاسماسل‌های با عمر طولانی: سلول‌های B با میل پیوندی بالا پس از تعدادی دورهای انتخاب به شکل پلاسمابلاست‌هایی از مرکز زایگر خارج می‌شوند



شکل ۱۱-۱۲. مراکز زایگر در اندام‌های لنفاوی ثانویه. **A.** مرکز زایگر در درون فولیکول قرار گرفته و شامل یک ناحیه تاریک بازال (DZ) و یک ناحیه روشن مجاور (LZ) آن می‌باشد. **B.** سلول‌های B مرکز زایگر BCL-6 (B cell lymphoma) بیان می‌کنند (همانند سلول‌های T یاریگر فولیکولی)؛ سلول‌های T یاریگر بیان کنندهٔ ICOS (inducible costimulator) غالباً در ناحیهٔ روشن و در منطقهٔ خارج فولیکولی ساکن می‌شوند؛ و بیشترین مقدار AID (activation-induced cytidine deaminase) در سلول‌های B مرکز زایگر در ناحیهٔ تاریک بیان می‌گردد.

که در مغز استخوان ساکن خواهند شد و به پلاسماسل‌های با عمر طولانی تمایز خواهند یافت. این که چگونه برای سلول‌های B انتخاب شدهٔ با میل پیوندی بالا ناحیهٔ روشن تصمیم‌گیری می‌شود که به ناحیهٔ تاریک باز نگردند و در عوض از مرکز زایگر خارج شوند، مشخص نمی‌باشد. فقط مشخص شده است که زمانی که این تصمیم گرفته می‌شود، سلول‌های B با میل پیوندی بالا ناحیه روشن مجدداً EBI2 بارز کرده و مرکز زایگر را ترک می‌کنند.

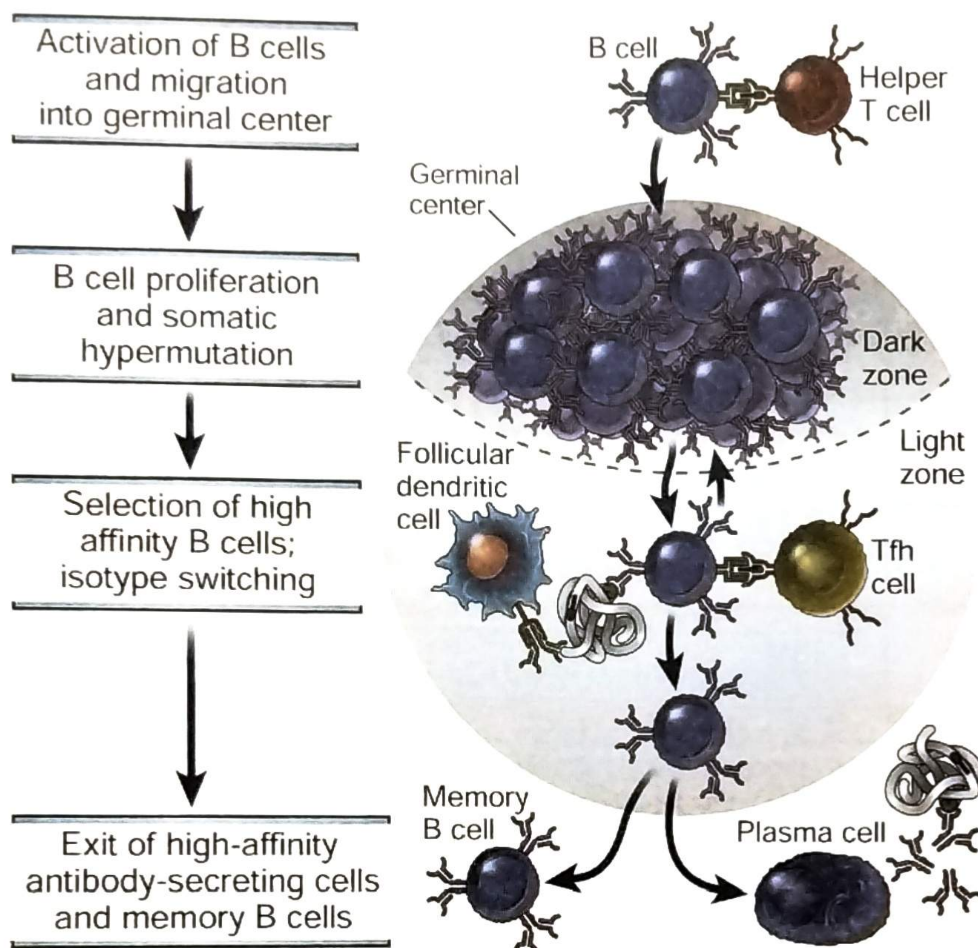
۹. تشکیل سلول B خاطره‌ای: سلول‌های B که متحمل هایپرموتاسیون سوماتیک محدود شده‌اند و میل پیوندی نسبتاً کمی دارند، به شکل سلول‌های B خاطره‌ای، سریع از مرکز زایگر خارج می‌شوند. سلول‌های خاطره‌ای توانایی بازگردش دارند و از یک اندام لنفاوی ثانویه به اندام دیگر مهاجرت می‌کنند.

در افراد و موش‌هایی با نقایص ژنتیکی در تکامل یا فعال‌شدن سلول T یا با موتاسیون‌هایی در CD40 یا لیگاند آن، تشکیل مراکز زایگر در آنها دچار نقص می‌باشد، قبلاً بحث شد. اکنون که ما ویژگی‌های اساسی و مراحل واکنش مرکز زایگر را توصیف کردیم، برخی از وقایع سلولی و مولکولی خاص که در طی این روند رخ می‌دهند را بحث خواهیم کرد.

ایزوتایپ (کلاس) سوئیچینگ زنجیره سنگین

در پاسخ‌های وابسته به T، برخی از اخلاف سلول‌های B بروزدهندهٔ IgM و IgD فعال‌شده، تحت روند ایزوتایپ (کلاس) سوئیچینگ زنجیره سنگین قرار می‌گیرند که منجر به تولید آنتی‌بادی‌هائی با زنجیره‌های سنگین از کلاس‌های مختلف نظیر γ، α و ε می‌شوند (شکل ۱۳-۱۲). ایزوتایپ سوئیچینگ در خارج از فولیکول توسط سلول‌های Tfh پیش‌مرکز زایگر (pre-germinal center) خارج فولیکولی انجام می‌شود، اما ادامهٔ روند در مراکز زایگر که توسط سلول‌های Tfh در ناحیه روشن پیش برده می‌شود، اتفاق می‌افتد. ظرفیت سلول‌های B جهت تولید ایزوتیپ‌های متفاوت آنتی‌بادی، تخصص (specialization) قابل توجهی را در پاسخ‌های ایمنی هومورال به وجود می‌آورد؛ به طوری که آنتی‌بادی‌هایی با اعمال اجرایی متفاوت تولید می‌شوند که در دفاع علیه انواع مختلف عوامل عفونی دخیل هستند. سلول‌های B، ایزوتیپ آنتی‌بادی‌هایی که تولید می‌کنند را با تغییر ناحیه ثابت زنجیره‌های سنگین انجام می‌دهند اما ویژگی آنتی‌بادی‌ها (که با نواحی متغیر تعیین می‌شود) بدون تغییر باقی می‌ماند. مکانیسم‌های مولکولی مسئول تغییر نواحی ثابت زنجیره سنگین جلوتر توضیح داده می‌شود.

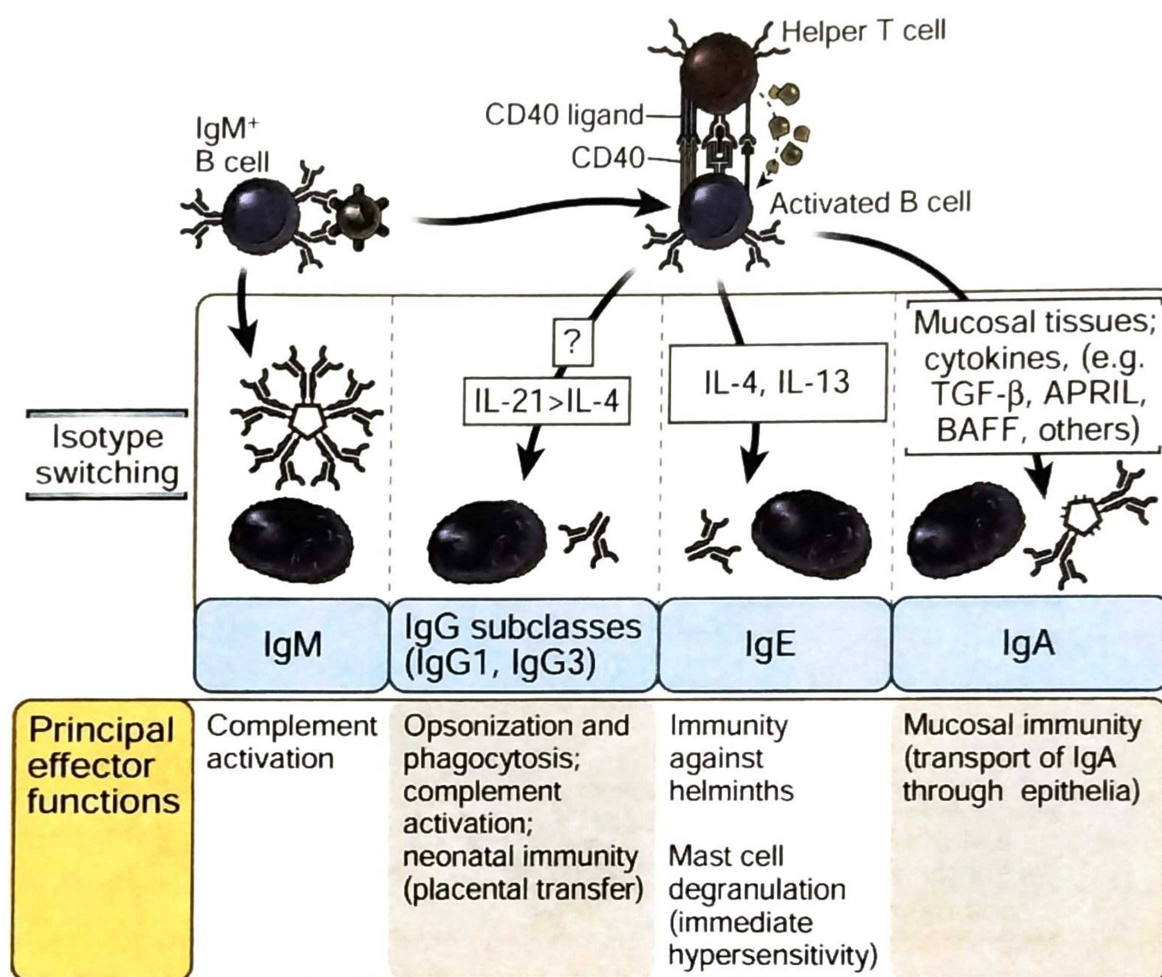
ایزوتیپ سوئیچینگ در پاسخ به انواع متفاوت



شکل ۱۲-۱۲. وقایع متوالی در مرکز زایگر. سلول‌های B فعال شده به سمت فولیکول مهاجرت کرده و تکثیر پیدا می‌کنند و تشکیل ناحیه تاریک مرکز زایگر را می‌دهند. این سلول‌های B دچار هایپرموتاسیون سوماتیک ژن‌های ایمونوگلبولین (Ig) V شده و سپس به ناحیه روشن مهاجرت می‌کنند که در آنجا با سلول‌های دندریتیک فولیکولی عرضه کننده آنتی‌ژن و سلول‌های T یاریگر فولیکولی (Tfh) برخورد می‌کنند. سلول‌های B با بیشترین میل پیوندی پذیرنده‌های Ig، برای بقاء گزینش می‌شوند و به ناحیه تاریک برمی‌گردند و در آنجا دستخوش هایپرموتاسیون سوماتیک بیشتری می‌شوند. سلول‌های انتخاب شده چندین مرتبه، عقب و جلو می‌روند و به طور مکرر جهش می‌یابند. سلول‌های B خاطره‌ای از سلول‌های B که دورهای کمتری از هایپرموتاسیون سوماتیک و انتخاب را گذرانده‌اند مشتق می‌شوند و نسبت به سلول‌های تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی، زودتر از مرکز زایگر خارج می‌شوند. سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی آنجا را ترک می‌نمایند و در مغز استخوان به عنوان پلاسماسل‌های با عمر طولانی مستقر می‌شوند و سلول‌های B خاطره‌ای وارد مخزن لنفوسیتی در حال گردش می‌شوند.

پاتوژن‌ها، توسط سایتوکاین‌های تولید شده از سلول‌های T یاریگر که به وسیلهٔ این پاتوژن‌ها فعال شده‌اند، تنظیم می‌شود.

- یک جنبهٔ برجسته از پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به T علیه بسیاری از ویروس‌ها و باکتری‌ها، سوئیچینگ از کلاس IgM به کلاس **IgG** می‌باشد. آنتی‌بادی‌های IgG نه تنها فاگوسیتوز میکروب‌های اپسونیزه شده را تقویت و کمپلمان را فعال می‌کنند، بلکه همچنین به منظور محافظت نوزادان از طریق جفت انتقال می‌یابند، و در خون، نیمه عمر طولانی‌تری از دیگر کلاس‌ها دارند، بنابراین تولید IgG از راه‌های زیادی منجر به ظرفیت محافظتی ایمنی هومورال می‌شود. در موش، سوئیچینگ به زیرکلاس‌های IgG توسط سایتوکاین IFN-γ، که احتمالاً از سلول‌های Tfh فعال شده با این میکروب‌ها تولید می‌شود القا می‌گردد. با این حال، هیچ مدرکی وجود



شکل ۱۳-۱۲. ایزوتیپ سوئیچینگ زنجیرهٔ سنگین ایمونوگلبولین. سلول‌های B فعال شده توسط سیگنال‌های سلول T یاریگر (CD40L و سایتوکاین‌ها) متحمل سوئیچینگ به ایزوتیپ‌های مختلف ایمونوگلبولین می‌شوند که اعمال اجرائی متفاوتی انجام می‌دهند. نمونه‌های انتخابی از ایزوتیپ‌های سوئیچ یافته نشان داده شده‌اند. همه ایزوتیپ‌ها قادر به خنثی‌سازی میکروب‌ها و توکسین‌ها می‌باشند.

APRIL, A proliferation-inducing ligand; BAFF, B cell-activating factor; Ig, immunoglobulin; IL, intrleukin; TGF-β, transforming growth factor-β.

ندارد که ایزوتایپ سوئیچینگ به IgG در انسان به IFN-γ بستگی دارد. سلول‌های Tfh انسانی که سطح بالاتری از IL21 نسبت به IL4 را بیان می‌کنند، منجر به تغییر کلاس IgM به IgG می‌شوند اما جزئیات این که چه سایتوکاین‌هایی موجب تغییر به IgG1، IgG2، IgG3 و IgG4 می‌شوند، مشخص نشده است.

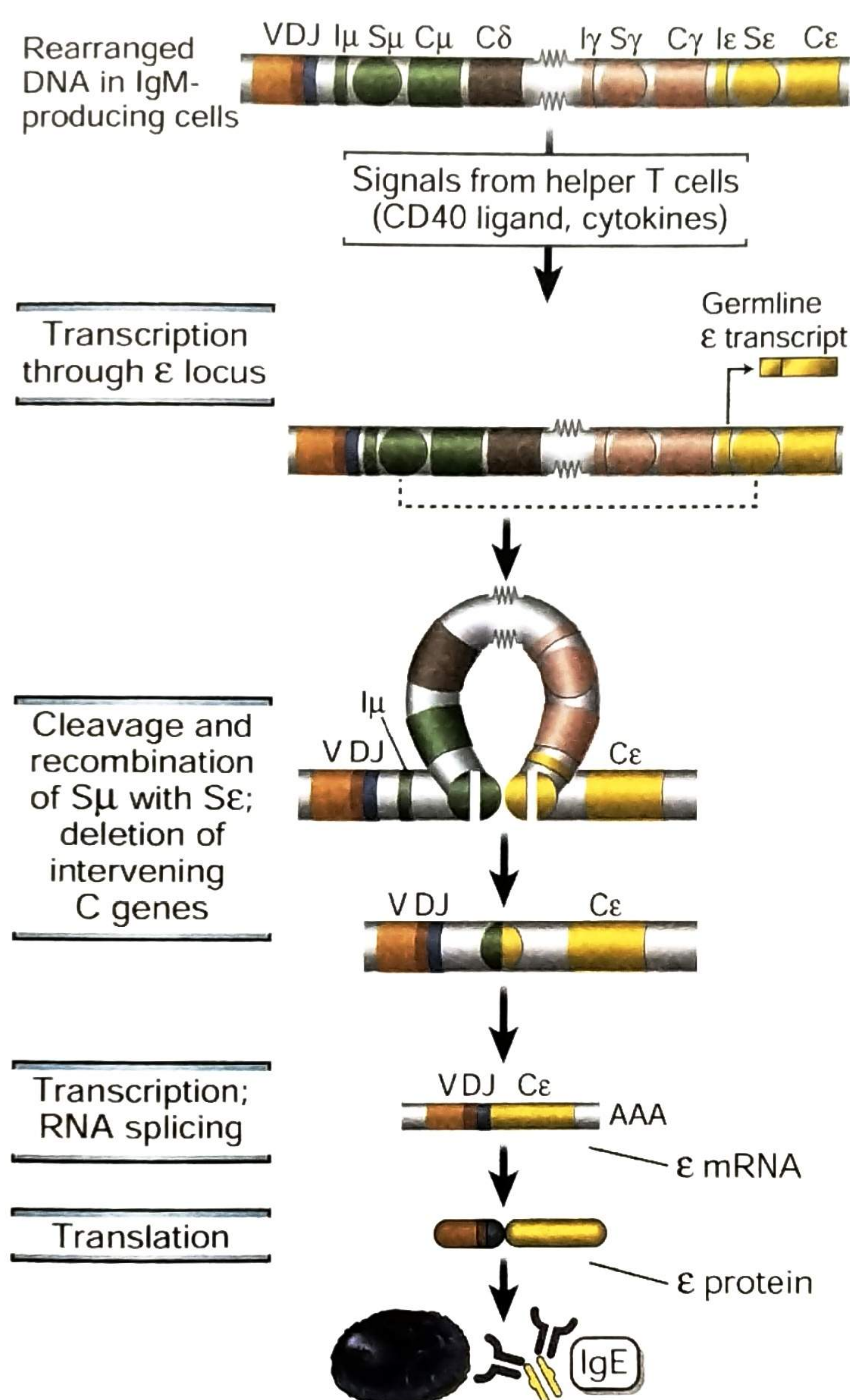
- پاسخ هومورال به تعداد زیادی از انگل‌های کرمی عمدتاً از طریق **IgE** می‌باشد که در حذف کرم‌ها با واسطه ماست‌سل و ائوزینوفیل شرکت می‌نماید (فصول ۱۳ و ۱۶ را ببینید)؛ آنتی‌بادی‌های IgE همچنین واکنش‌های ایمنی ازدیاد حساسیت زودرس (آلرژیک) را میانجیگری می‌نمایند (فصل ۲۰ را ببینید). کرم‌ها احتمالاً تمایز سلول Tfh را تحت تأثیر قرار داده و این سلول‌های T یاریگر را جهت تولید سایتوکاین‌های Th2، IL4 و IL13 که منجر به ایزوتایپ سوئیچینگ از IgM به IgE می‌شوند، تحریک می‌کنند.
- علاوه بر این، سلولهای B در جایگاههای آناتومیک مختلف تا حدی به دلیل سایتوکاین‌های تولید شده در این مکان‌ها، به ایزوتایپ‌های متفاوتی سوئیچ پیدا می‌کنند، به ویژه سلولهای B در بافتهای مخاطی به IgA

سوئیچ می‌یابند که کارایی زیادی در عبور از اپی‌تلیوم‌ها به ترشحات مخاطی دارد و در این ترشحات از ورود میکروب‌ها از طریق سطوح اپی‌تلیال جلوگیری می‌کند (فصل ۱۴ را ببینید). تغییر کلاس به **IgA** توسط فاکتور تغییردهندهٔ رشد ـ بتا (transforming growth factor-β [TGF-β]) تحریک می‌شود که توسط انواع بسیاری از سلول‌ها نظیر سلول‌های T یاریگر در بافتهای مخاطی و سایر بافتها تولید می‌گردد. سایتوکاین‌های خانوادهٔ TNF، به نام‌های BAFF و APRIL همچنین سوئیچینگ به IgA را تحریک می‌نمایند. زیرا این سایتوکاین‌ها توسط سلول‌های میلوئید تولید می‌شوند، و می‌توانند پاسخ‌های IgA را در غیاب کمک سلول‌های T تحریک نمایند. برخی از افراد که نسخه‌های موتاسیون یافته از ژن TACI، که یک پذیرنده برای این سایتوکاین‌ها را کد می‌نماید، به ارث می‌برند، دارای نقص انتخابی در تولید IgA می‌باشند (فصل ۲۱ را ببینید).

سیگنال‌های CD40 همراه با سایتوکاین‌ها، ایزوتیپ سوئیچینگ را القاء می‌نمایند. درگیری CD40، بروز آنزیم AID را القاء می‌کند و همان‌طور که بعداً مشاهده خواهیم کرد هم برای ایزوتیپ سوئیچینگ و هم برای بلوغ میل پیوندی ضروری می‌باشد. نیاز به انتقال سیگنال CD40 و AID به منظور تحریک ایزوتیپ سوئیچینگ در سلول‌های B از طریق بررسی‌های انجام شده بر روی موش‌ها و انسان‌های فاقد CD40، CD40L یا AID به اثبات رسیده است. در تمام این موارد، پاسخ آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی غالباً از نوع آنتی‌بادی‌های IgM است و سوئیچینگ محدودی به سمت سایر ایزوتیپ‌ها وجود دارد.

مکانیسم مولکولی ایزوتیپ سوئیچینگ روندی به نام نوترکیبی سوئیچ (switch recombination) می‌باشد که DNA زنجیره سنگین Ig در سلول‌های B بریده شده و نوترکیبی حاصل می‌کند به طوری‌که یک اگزون VDJ از پیش تشکیل شده‌که دومین V راکد می‌کند در مجاورت ناحیه C پایین دست قرار می‌گیرد و DNA بینابینی (intervening DNA) حذف می‌شود (شکل ۱۴-۱۲). در این وقایع نوترکیبی DNA، توالی‌هایی از نوکلئوتیدها به نام نواحی سوئیچ (switch regions) شرکت می‌کنند که در اینترون‌های مابین قطعات J و C در انتهای ´۵ هر لوکوس C_H بجز ژن δ واقع می‌باشند. نواحی سوئیچ، فضایی به طول ۱ تا ۱۰ کیلوباز می‌باشند و حاوی تعداد زیادی از توالی‌های DNA تکراری و پشت سرهم (tandem repeat) غنی از GC می‌باشند و در ناحیه بالادست (upstream) ژن‌های زنجیرهٔ سنگین یافت می‌شوند. در ناحیهٔ بالادست هر ناحیهٔ سوئیچ، یک اگزون کوچک I (آغازکنندهٔ نسخه‌برداری initiator of trancription) وجود دارد که قبل از آن نیز یک پروموتر ناحیه I قرار دارد. سیگنال‌های حاصل از سایتوکاین‌ها نسخه‌برداری از یک پروموتور ناحیه I خاص را القاء می‌کند و نسخه‌برداری از طریق خواندن اگزون I، ناحیهٔ سوئیچ، و اگزون‌های C_H مجاور را آغاز می‌کند. این نسخه‌ها، به نام نسخه‌های ژرم‌لاین (germline transcript) نامیده می‌شوند. زیرا آنها به هیچ پروتئین خاصی ترجمه نمی‌شوند اما برای پیشبرد ایزوتیپ سوئیچینگ مورد نیازند. نسخه‌های ژرم لاین هم در لوکوس μ و هم در پائین‌دست لوکوس زنجیرهٔ سنگینی که سلول B فعال جهت سوئیچ به سمت آن القاء شده است، وجود دارند. در هر ناحیه سوئیچ شرکت کننده، نسخه ژرم‌لاین تولید شکستگی DNA دورشته‌ای راکه بعداً شرح داده خواهد شد، تسهیل می‌کند. شکستگی DNA در بالادست ناحیه سوئیچ (μ) به شکستگی در پائین‌دست ناحیه سوئیچ انتخاب شده متصل می‌شود. در نتیجه اگزون VDJ بازآرایی شده (در بالادست ناحیه سوئیچ μ) در سلول B تولید کننده IgM با ژن زنجیره سنگین Ig واقع شده بلافاصله بعد از ناحیه سوئیچ پائین‌دست فعال از لحاظ نسخه‌برداری، نوترکیبی حاصل می‌کند.

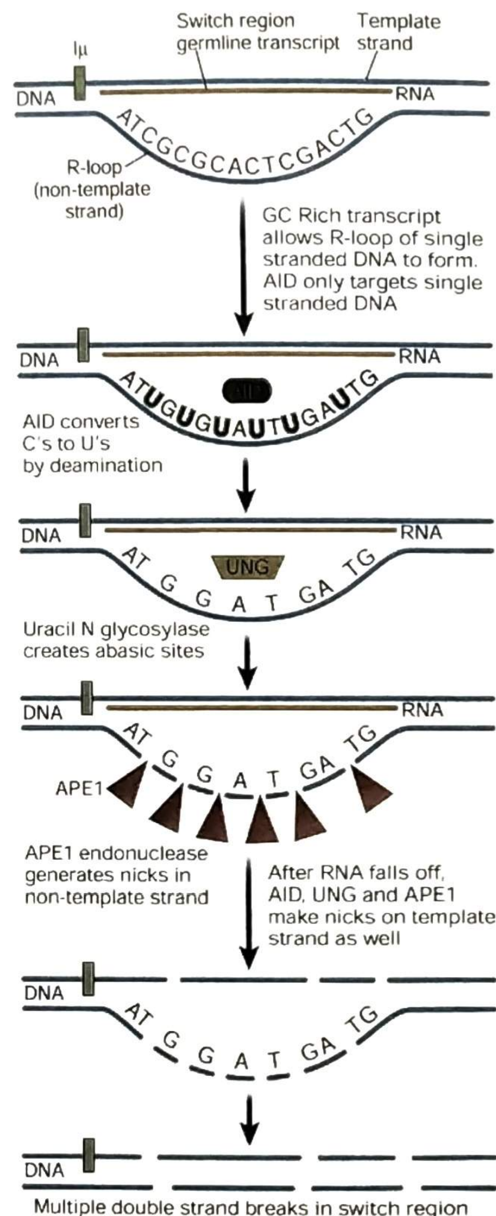
سایتوکاین‌ها تعیین می‌نمایند که کدام ناحیه C_H دچار نسخه‌برداری ژرم‌لاین شود. برای نمونه، IL-4 نسخه‌برداری ژرم‌لاین را از طریق لوکوس $I\varepsilon$-$S\varepsilon$-$C\varepsilon$ القاء می‌نماید (شکل ۱۴-۱۲ را ببینید). این امر در ابتدا منجر به تولید نسخه‌های ژرم‌لاینی ε در یک سلول B بارزکنندهٔ IgM می‌شود و سپس منجر به نوترکیبی ناحیه سوئیچ $S\mu$ با ناحیه سوئیچ $S\varepsilon$ می‌گردد. DNA بینابینی حذف می‌شود و در نتیجه اگزون VDJ به مجاور $C\varepsilon$ آورده می‌شود. نتیجه نهایی تولید IgE با ناحیه V مشابه همان IgM اصلی تولید شده توسط همان سلول B می‌باشد.



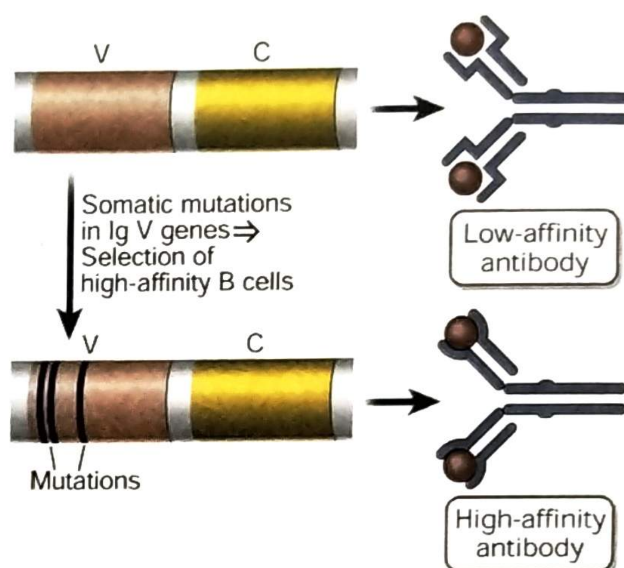
شکل ۱۴-۱۲. مکانیسم‌های ایزوتایپ سوئیچینگ زنجیره سنگین. زمانی که سلولهای B فعال‌شده با آنتی‌ژن، در معرض سیگنال‌های سلول T یاریگر (CD40L و در این مثال IL-4) قرار می‌گیرند، دستخوش سوئیچینگ به سایر ایزوتایپ‌های ایمونوگلبولین بجز IgM می‌شوند (در این مثال IgE). این محرک‌ها، نسخه‌برداری ژرم‌لاین را از طریق لوکوس I_ε-S_ε-C_ε آغاز می‌کنند و ژن C_H مجاور حذف می‌شوند و منجر به نوترکیبی اگزون VDJ بالادست جایگاه μ با ژن C_ε می‌گردند. نواحی سوئیچ با دایره‌های نشان‌دار شده با S_μ، S_γ و S_ε مشخص شده‌اند. I_μ، I_γ و I_ε نماینده‌های یک جایگاه آغازگر برای نسخه‌برداری ژرم‌لاین هستند (توجه کنید که ژن‌های C_γ متعددی بین ژن‌های C_δ و C_ε و ژن‌های C_α پایین دست C_ε وجود دارند، اما نشان داده نشده‌اند).

آنزیم کلیدی که برای ایزوتیپ سوئیچینگ (و هایپرموتاسیون سوماتیک، که بعداً شرح داده خواهد شد) لازم است، AID می‌باشد. همان طور که در ابتدا اشاره شد، بروز AID در سلول‌های B فعال شده عمدتاً توسط سیگنال‌های CD40 از سلول‌های Tfh القا می‌شود. AID یک گروه آمین را از سیتوزین‌ها در رشته الگو DNA تک‌رشته‌ای حذف کرده و واحدهای سیتوزین (C) را به واحدهای اوراسیل (U) تبدیل می‌کند (شکل ۱۵-۱۲). این که AID چگونه نواحی سوئیچ را هدف قرار می‌دهد، به خوبی شناخته نشده است. این آنزیم به موتیف‌های چهار نوکلئوتیدی حاوی GC تمایل دارد. نواحی سوئیچ غنی از این موتیف‌ها می‌باشد، و نسخه‌برداری القا شده با سایتوکاین از روی این نواحی آنها را برای AID قابل دسترس می‌کند. خصوصیت نسبی AID برای نواحی سوئیچ در مقایسه با سایر

نواحی ژنوم که آنها نیز دارای موتیف‌های مشابه هستند، تا حدی می‌تواند توسط این واقعیت توضیح داده شود که این نواحی غنی از GC منجر به افزایش توقف RNA پلی‌مراز II می‌شوند، هنگامی که متوقف شد، به طور مؤثری AID را فراخوانی می‌کند. نسخه‌های ناحیه سوئیچ تمایل به تشکیل هیبریدهای پایدار DNA-RNA دارند که رشته الگوی DNA را درگیر می‌کند و در نتیجه رشتهٔ غیر الگو را آزاد می‌کند و یک حلقه باز از DNA تک‌رشته‌ای تشکیل می‌دهد که R-loop نامیده می‌شود. به دلیل اینکه AID فقط می‌تواند DNA تک‌رشته‌ای را هدف قرار دهد، ایجاد DNA تک‌رشته‌ای از طریق تشکیل R-loop ضروری می‌باشد. بنابراین R-loop محلی است که تعداد زیادی از واحدهای C در توالی DNA سوئیچ به وسیله AID به واحدهای U تبدیل شده‌اند. آنزیمی به نام اوراسیل ـ N ـ گلیکوزیلاز واحدهای U را برداشته و نواحی بدون باز به جای می‌گذارد. یک اندونوکلئاز به نام *APE1* این نواحی بدون باز را بریده و در هر جایگاه یک شکاف (nick) ایجاد می‌کنند. از آنجایی که R-loopها ایجاد ناپیوستگی‌ها در رشتهٔ غیرالگوی DNA را تسهیل می‌کنند، به منظور ایجاد شکاف‌ها همچنین بر روی رشتهٔ الگوی مقابل DNA، به یک شکست در DNA دورشته‌ای نیاز می‌باشد. RNA ناحیه سوئیچ غنی از GC که به طور محکم به رشته الگوی DNA متصل می‌ماند توسط یک کمپلکس پروتئینی به نام RNA اگزوزوم (RNA exosome) شکسته می‌شود، بنابراین واحدهای C را به طور موقت بر روی رشتهٔ الگو نمایان می‌کند و به AID، UNG، و Ape1 اجازهٔ ایجاد شکاف‌ها بر روی این رشته را نیز می‌دهد. شکاف‌هایی که روی دو رشته ایجاد شده‌اند منجر به برش‌های دورشته‌ای هم در ناحیهٔ سوئیچ دهندهٔ Sμ (donor) و هم در ناحیه سوئیچ پذیرندهٔ (acceptor) پایین دست می‌شوند که در یک واقعهٔ ایزوتایپ سوئیچ خاص شرکت می‌کند. برش‌های دو رشته‌ای در دو ناحیه سوئیچ به وسیله تشکیلاتی که در ترمیم برش دورشته‌ای توسط اتصال انتهای غیرهمسان (nonhomologous end joining) درگیر است به هم متصل می‌شوند. در این فرآیند، DNA بین دو ناحیه سوئیچ حذف می‌شود و نتیجه نهایی این است که DNA ناحیه V بازآرایی شده اصلی به یک ناحیه ثابت جدید متصل می‌شود.



شکل ۱۵-۱۲. مکانیسم‌هایی که به وسیله آنها AID (activation-induced deaminase) در نواحی سوئیچ، برش دورشته‌ای ایجاد می‌کند. نسخه‌های ژرم‌لاین در نواحی سوئیچ هیبریدهای DNA-RNA تشکیل می‌دهند و سیتیدین دآمیناز القا شده توسط فعال‌شدن (AID) واحدهای C را دآمینه کرده و در DNA تک‌رشته‌ای واحدهای U ایجاد می‌کند. اوراسیل ـ N ـ گلیکوزیلاز (UNG) واحدهای U را حذف می‌کند تا نواحی بدون باز ایجاد شود که می‌تواند محلی برای ایجاد شیار به وسیله عملکرد اندونوکلئاز *Ape1* باشد که منجر به ایجاد برش دو رشته‌ای می‌شود. در حقیقت این شکل فقط ایجاد یک شکست دورشته‌ای در ناحیه سوئیچ μ را به تصویر می‌کشد، یک شکست دورشته‌ای مشابه تقریباً در زمان مشابه در ناحیهٔ سوئیچ مربوط به ایزوتیپ پایین‌دست نیز اتفاق می‌افتد، بنابراین نوترکیبی سوئیچ و ایزوتایپ سوئیچینگ را تسهیل می‌کند.



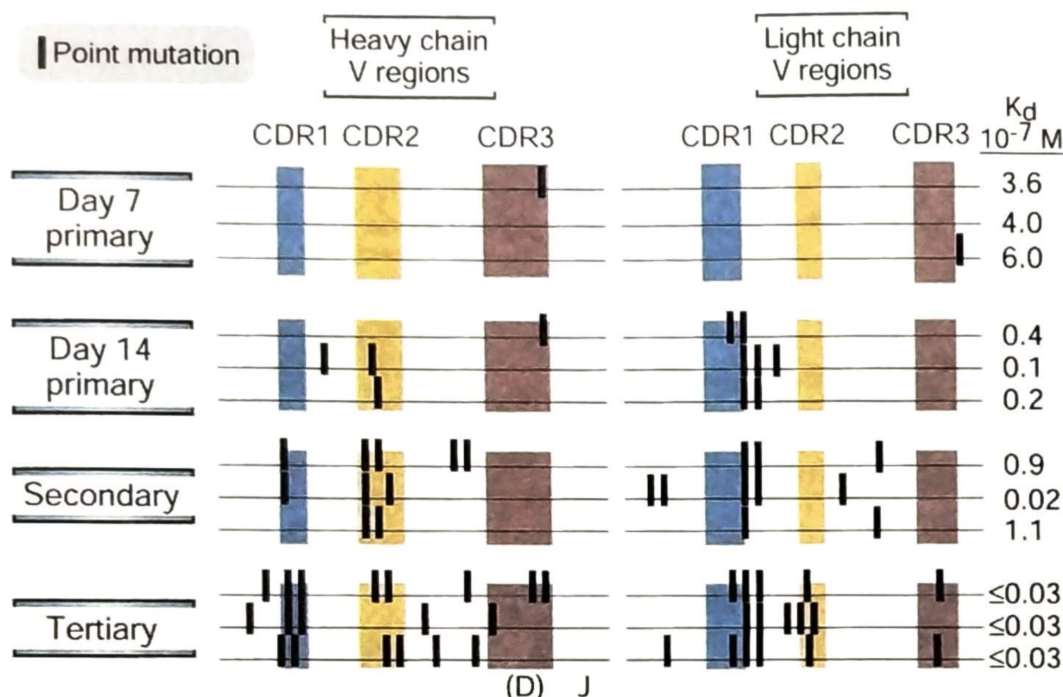
شکل ۱۶-۱۲. مروری بر بلوغ میل پیوندی. در ابتدای پاسخ ایمنی، آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی کم تولید می‌شوند. در طی واکنش مرکز زایگر، موتاسیون سوماتیک ژن‌های ایمونوگلبولین (Ig) V و گزینش سلول‌های B بالغ با پذیرنده‌هایی با میل پیوندی زیاد برای آنتی‌ژن موجب تولید آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی بالا برای آنتی‌ژن می‌شود.

بلوغ میل پیوندی: موتاسیون‌های سوماتیک در ژن‌های ایمونوگلبولین و گزینش سلول‌های B با میل پیوندی بالا

بلوغ میل پیوندی، روندی است که به افزایش میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها برای یک آنتی‌ژن معین همراه با پیشرفت پاسخ هومورال وابسته به T، می‌انجامد و ناشی از موتاسیون سوماتیک ژن‌های Ig است که متعاقب آن بقای گزینشی سلول‌های B تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی‌هایی با بالاترین میل پیوندی اتفاق می‌افتد. در روند بلوغ میل پیوندی، آنتی‌بادی‌هایی تولید می‌شوند که توانایی اتصال آنها به آنتی‌ژن‌ها افزایش می‌یابد تا به طور مؤثرتر میکروب‌ها و توکسین‌های آنها را خنثی و حذف نمایند (شکل ۱۶-۱۲). سلول‌های T یاریگر و واکنش‌های متقابل CD40:CD40L برای آغاز موتاسیون سوماتیک مورد نیاز هستند، بنابراین بلوغ میل پیوندی تنها در پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به سلول T یاریگر اتفاق می‌افتد.

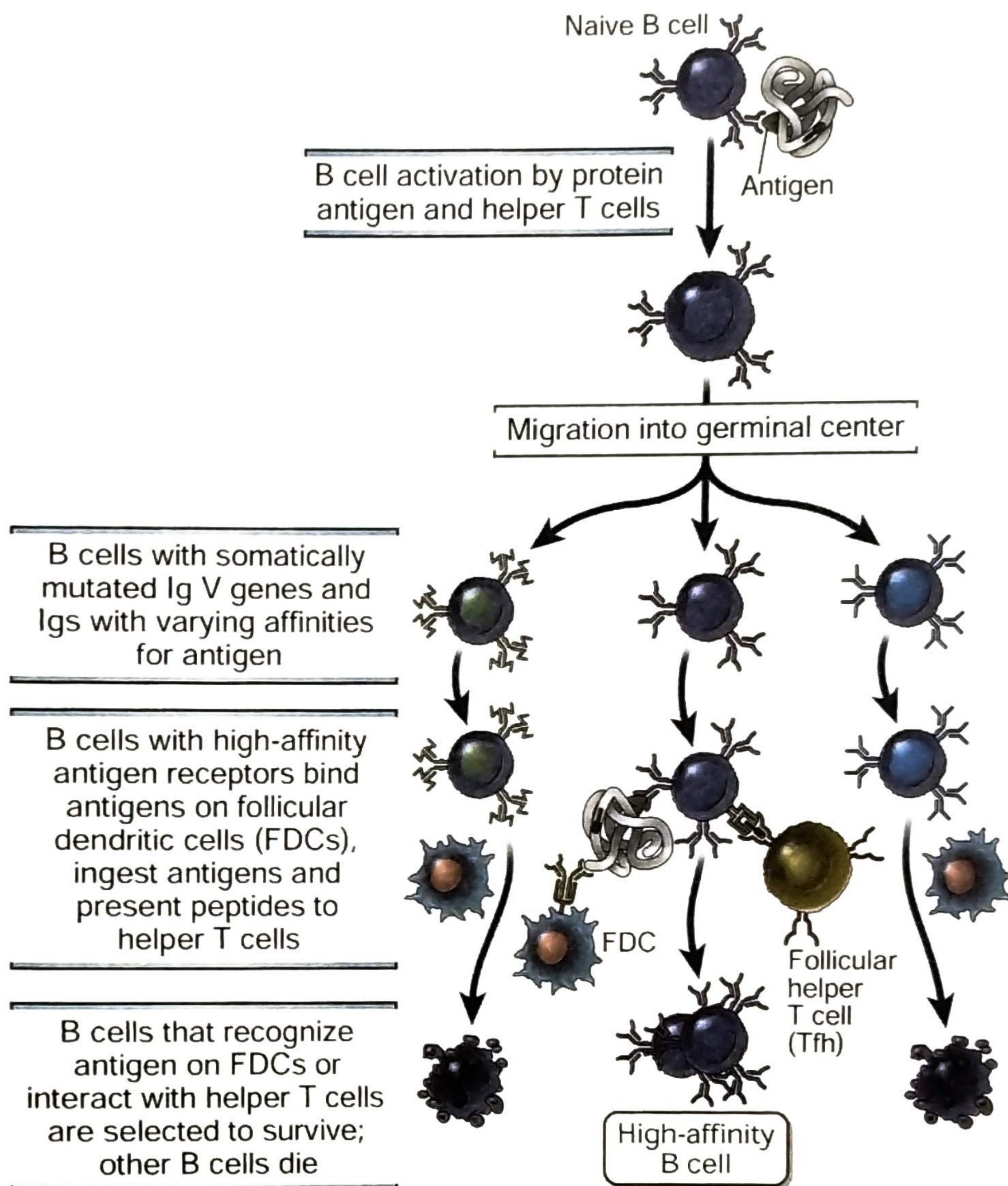
در سلول‌های B در حال تکثیر در مرکز زایگر در ناحیه تاریک، ژن‌های Ig V بازآرایی یافته و دچار موتاسیون‌های نقطه‌ای به میزان بسیار گسترده‌ای می‌شوند. این میزان تقریباً ۱ در $۱۰^۳$ جفت باز در ژن V در هر تقسیم سلولی می‌باشد که در حدود ۱۰۰۰ برابر بیشتر از سرعت موتاسیون‌های خود به خودی سایر ژن‌های پستانداران است. به همین دلیل، موتاسیون در ژن‌های Ig V بازآرایی شده را **هایپرموتاسیون سوماتیک** نیز می‌نامند. ژن‌های V بارزشده در زنجیره‌های سبک و سنگین هر سلول B، در مجموع حاوی تقریباً ۷۰۰ نوکلئوتید است، بنابراین میزان متوسط موتاسیون‌های تجمع یافته در نواحی V بارزشده، یک در هر تقسیم سلولی می‌باشد. موتاسیون‌های ژنی Ig V در اخلاف هر یک از سلولهای B ادامه می‌یابد. بنابراین هر کلون سلول B می‌تواند در طول زندگی خود در مراکز زایگر، دستخوش موتاسیون‌های بیشتر و بیشتری گردد. تخمین زده می‌شود که توالی نوکلئوتیدهای آنتی‌بادی‌های IgG مشتق شده از یک کلون سلول B، به دلیل موتاسیون‌های سوماتیک به اندازهٔ ۵ درصد با توالی اصلی ژرم‌لاین متفاوت است. این مقدار معمولاً در هنگام ترجمه به جانشینی ۱۰ اسید آمینه می‌انجامد. موتاسیون‌ها در نواحی V و اکثراً در نواحی شاخص‌های مکمل (CDRs) اتصال به آنتی‌ژن تجمع می‌یابند (شکل ۱۷-۱۲)، و حضور موتاسیون‌ها با افزایش میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها برای آنتی‌ژنی که پاسخ را القاء کرده است، مرتبط می‌باشد.

آنزیم AID همانطوری که قبلاً در رابطه با ایزوتیپ سوئیچینگ گفته شد، همچنین نقش اساسی در بلوغ میل پیوندی ایفاء می‌کند. فعالیت دآمیناسیون DNA از آنزیم AID واحدهای C را در نواحی مستعد برای موتاسیون (hotspots) چهار نوکلئوتیدی اختصاصی (AGCT) به واحدهای U تبدیل می‌کند، این نواحی در سراسر ژنوم یافت می‌شوند اما به طور اولیه در نواحی V بازآرایی شده (یا در نواحی سوئیچ، همان‌طور که در بالا شرح داده شد) هدف قرار می‌گیرند. AID ممکن است توالی‌هایی را در جایگاه اگزون VDJ بازآرایی شده شناسایی کند، که این تا حدودی دلیلی می‌باشد که چرا نواحی V بازآرایی شده استعداد بالایی برای موتاسیون‌ها دارند. اگرچه مکانیسمی که توسط آن این اگزون‌های VDJ بازآرایی شده به طور اختصاصی هدف قرار



شکل ۱۷-۱۲. موتاسیون‌های سوماتیک در ژن‌های ایمونوگلبولین V. هیبریدوماها از سلول‌های طحال موش‌هایی که ۷ یا ۱۴ روز قبل با یک هاپتن (اکسازولون) متصل به یک پروتئین، ایمونیزه شده بودند و از سلول‌های طحال گرفته شده بعد از ایمونیزاسیون دوم و سوم با همان آنتی‌ژن، تولید شدند. هیبریدوماهای تولیدکننده آنتی‌بادی‌های منوکلونال اختصاصی اکسازولون (oxazolone)، تولید شدند و توالی‌های نوکلئوتیدی ژن‌های V کدکنندهٔ زنجیره‌های سنگین و سبک ایمونوگلبولین (Ig) تعیین گردیدند. موتاسیون‌های ژن‌های V مدت زمانی بعد از ایمونیزاسیون و ایمونیزاسیون‌های تکراری، افزایش می‌یابد و در نواحی شاخص‌های مکمل (CDRs) تمرکز پیدا می‌کنند. جایگاه CDR3 در زنجیره‌های سنگین تقریبی است. میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها نیز با موتاسیون‌های بیشتر افزایش می‌یابد که با ثابت‌های تفکیک (Kd) پایین‌تر برای اتصال به هاپتن مشخص شده است.

می‌گیرند هنوز مشخص نشده است. هنگامی که DNA همانندسازی می‌شود ممکن است واحدهای Us که از واحدهای Cs تولید شده‌اند، به Ts تبدیل شوند و بنابراین یک نوع معمولی موتاسیون T به C ایجاد شود و یا ممکن است U به وسیله اوراسیل ـ N ـ گلیکوزیلاز (UNG) بریده شده و نواحی بدون باز به وسیله یک فرآیند ترمیم مستعد خطا (error-prone repair) ترمیم شود و بنابراین تمام انواع جایگزینی با هر کدام از ۴ نوکلئوتید DNA در هر محل دآمیناسیون سیتیدین به وسیله AID، ایجاد شود. دو آنزیم، MSH2 و MSH6، که معمولاً در روند ترمیم ناجور DNA (mismatch) دخیل‌اند، شرکت کننده‌های مهمی در هایپرموتاسیون سوماتیک می‌باشند. MSH2 و MSH6 می‌توانند نوکلئازهایی را فراخوانی کنند که نه تنها نوکلئوتیدهای یوریدین که به طور طبیعی در RNA وجود دارند، بلکه نوکلئوتیدهای مجاور را نیز حذف می‌کند. سپس این قطعهٔ موتاسیون یافته توسط یک DNA پلی‌مراز مستعد خطا ترمیم می‌شود، بنابراین موتاسیون‌ها را به واحدهایی دورتر از واحدهای C که توسط AID هدف قرار گرفته‌اند، گسترش می‌دهد. این که چگونه دو مکانیسم شناخته شدهٔ ترمیم DNA، یعنی ترمیم برش بازی، و ترمیم جفت باز ناجور، که به طور طبیعی روندهایی با صحت بالا می‌باشند در سلول‌های B مرکز زایگر در جریان هایپرموتاسیون سوماتیک، DNA پلی‌مرازهای مستعد خطا را فراخوانی می‌کنند، مشخص نیست. تحریک مکرر توسط آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به سلول T (در ناحیه روشن، که جلوتر شرح داده شده است) موجب مهاجرت سلول‌های B به درون ناحیهٔ تاریک و موتاسیون‌های فزاینده در ژن‌های Ig سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن در مرکز زایگر می‌شود. احتمالاً تعدادی از



شکل ۱۸-۱۲. گزینش سلول B در مراکز زایگر. موتاسیون سوماتیک ژن‌های ناحیه متغیر (V) در سلول‌های B مرکز زایگر، آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی متفاوت برای آنتی‌ژن تولید می‌کند. اتصال سلول‌های B به آنتی‌ژن سطح سلول‌های دندریتیک فولیکولار برای گریز سلول‌های B از مرگ برنامه‌ریزی شدهٔ سلول ضروری است. ممکن است سلول‌های B آنتی‌ژن را به سلول‌های T یاریگر فولیکولی (Tfh) مرکز زایگر نیز عرضه کنند، که می‌توانند بقاء سلول‌های B را افزایش دهند. هنگامی که میزان آنتی‌ژن‌موجود در جریان یک پاسخ ایمنی کاهش می‌یابد، سلول‌های B با میل پیوندی بالا برای آنتی‌ژن جهت گزینش برای بقاء اولویت خواهند داشت. این عمل سبب می‌شود که همگام با پیشرفت پاسخ ایمنی هومورال، میل پیوندی متوسط آنتی‌بادی‌ها برای آنتی‌ژن افزایش یابد.

این موتاسیون‌ها سودمند می‌باشند، زیرا آنها آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی بالا تولید خواهند کرد. با این وجود، بسیاری از موتاسیون‌ها ممکن است منجر به یک کاهش یا حتی از دست‌دادن قابلیت اتصال به آنتی‌ژن شوند. بنابراین، قدم بعدی و مهم در روند بلوغ میل پیوندی، گزینش سلول‌های B سودمند و با میل پیوندی بالاست. یک نوع از انتخاب طبیعی

Darwinian که اطمینان می‌دهد بهترین سلول‌های B زنده بمانند (در اصطلاح اتصال آنتی‌ژنی مناسب دارند).

آن دسته از سلول‌های B که در مراکز زایگر با میل پیوندی بالا به آنتی‌ژن‌ها متصل می‌شوند، برای بقاء گزینش می‌شوند (شکل ۱۸-۱۲). پاسخ اولیه در برابر آنتی‌ژن منجر به تولید آنتی‌بادیهایی می‌شوند که تعدادی از آنها با آنتی‌ژن باقیمانده، کمپلکس تشکیل می‌دهند و ممکن است کمپلمان را فعال کنند. FDC ها پذیرنده‌هایی را برای قسمت‌های Fc آنتی‌بادی‌ها و فرآورده‌های حاصل از فعال‌شدن کمپلمان نظیر C3b و C3d بارز می‌کنند. این پذیرنده‌ها به آنتی‌ژن‌هایی که با آنتی‌بادی‌ها یا محصولات کمپلمان، کمپلکس شده‌اند، متصل شده و آنها را عرضه می‌کنند. آنتی‌ژن همچنین ممکن است به صورت آزاد نیز در مرکز زایگر عرضه شوند. به طور همزمان، سلولهای B مرکز زایگر که دستخوش موتاسیون سوماتیک شده‌اند، به ناحیهٔ روشن غنی از FDC در مرکز زایگر مهاجرت می‌کنند. این سلولهای B بر اثر آپوپتوزیس می‌میرند مگر اینکه به دلیل شناسایی آنتی‌ژن از مرگ نجات یابند. تنها سلول‌های B با پذیرنده‌هایی با میل پیوندی بالا برای آنتی‌ژن، به بهترین نحو قادر به اتصال به آنتی‌ژن در غلظت‌های پائین می‌باشند و این سلول‌های B به صورت ترجیحی به دلیل مکانیسم‌های متعددی زنده می‌مانند؛ اول اینکه شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول B، بروز پروتئین‌های ضدآپوپتوز خانوادهٔ BCL-2 را القاء می‌نماید. دوم این که سلول‌های B با میل پیوندی بالا به صورت ترجیحی آنتی‌ژن را اندوسیتوز و عرضه می‌کنند و با تعداد محدودی سلول‌های Tfh در مرکز زایگر واکنش می‌دهند. این سلول‌های Tfh با استفاده از سیگنال‌دهی CD40L و سایتوکاین‌ها، بقاء سلول‌های B که با آنها واکنش داده‌اند را تحریک می‌نمایند.

همانطور که آنتی‌بادی بیشتری تولید می‌شود، آنتی‌ژن بیشتری حذف می‌گردد و میزان آنتی‌ژن موجود در مراکز زایگر کاهش می‌یابد. بنابراین، سلولهای B که قادرند به طور اختصاصی به این آنتی‌ژن اتصال یابند و از مرگ بگریزند، باید پذیرنده‌های آنتی‌ژنی با میل پیوندی بالاتر و بالاتر برای آنتی‌ژن را بروز دهند. در نتیجه، همانطوری که پاسخ آنتی‌بادی در برابر یک آنتی‌ژن پیشرفت می‌کند، سلولهای B که در مراکز زایگر گزینش می‌شوند آنهایی هستند که میل پیوندی Ig آنها برای آنتی‌ژن رو به افزایش است. این روند گزینش منجر به بلوغ میل پیوندی پاسخ آنتی‌بادی می‌شوند. چون موتاسیون‌های سوماتیک تعداد زیادی از سلول‌های B را نیز تولید می‌کند که پذیرنده‌هایی با میل پیوندی بالا برای آنتی‌ژن بروز نمی‌دهند، بنابراین جهت بقاء گزینش نمی‌شوند؛ در نتیجه مراکز زایگر، جایگاهی برای مرگ آپوپتوزی فراوان سلول‌های B می‌باشند.

برش‌های DNA همراه با هیپرموتاسیون سوماتیک و ایزوتیپ سوئیچینگ، زمینه را برای جابجایی‌های کروموزومی (chromosomal translocation) انکوژن‌های متعدد به لوکوس‌های ژنی Ig فراهم می‌کنند و تومورهایی از سلول‌های B (لنفوما) ایجاد می‌نماید. این مسأله بیان کننده این است که چرا بسیاری از لنفوماها از سلول‌های B مرکز زایگر به وجود می‌آیند. مراکز زایگر همچنین نقش مهمی در پاتوژنز خودایمنی ایفا می‌کنند در صورتی که موتاسیون‌های سوماتیک، یک کلون سلول B را در مرکز زایگر تبدیل به سلول واکنشگر قوی علیه خود نماید. پاسخ سلول‌های B که جهش سوماتیک یافته‌اند، به آنتی‌ژن‌های خودی، توسط برخی از سلول‌های T تنظیمی که CXCR5 را بارز کرده و وارد فولیکول شده‌اند و به عنوان سلول‌های T تنظیمی فولیکولار (T follicular regulatory cells) شناخته می‌شوند، کنترل می‌گردد.

تمایز سلول B به پلاسماسل‌های ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی

پلاسماسل‌ها، سلول‌های B با ظاهری متفاوت و کاملاً تمایزیافته می‌باشند و متعهد شده‌اند تا میزان فراوانی آنتی‌بادی تولید کنند (به فصل ۲ نگاه کنید). این سلول‌ها بعد از فعال‌شدن سلول‌های B، از طریق سیگنال‌های BCR، CD40، TLRs و سایر پذیرنده‌ها نظیر پذیرنده‌های سایتوکاینی تولید می‌شوند. دو نوع پلاسماسل وجود دارند.

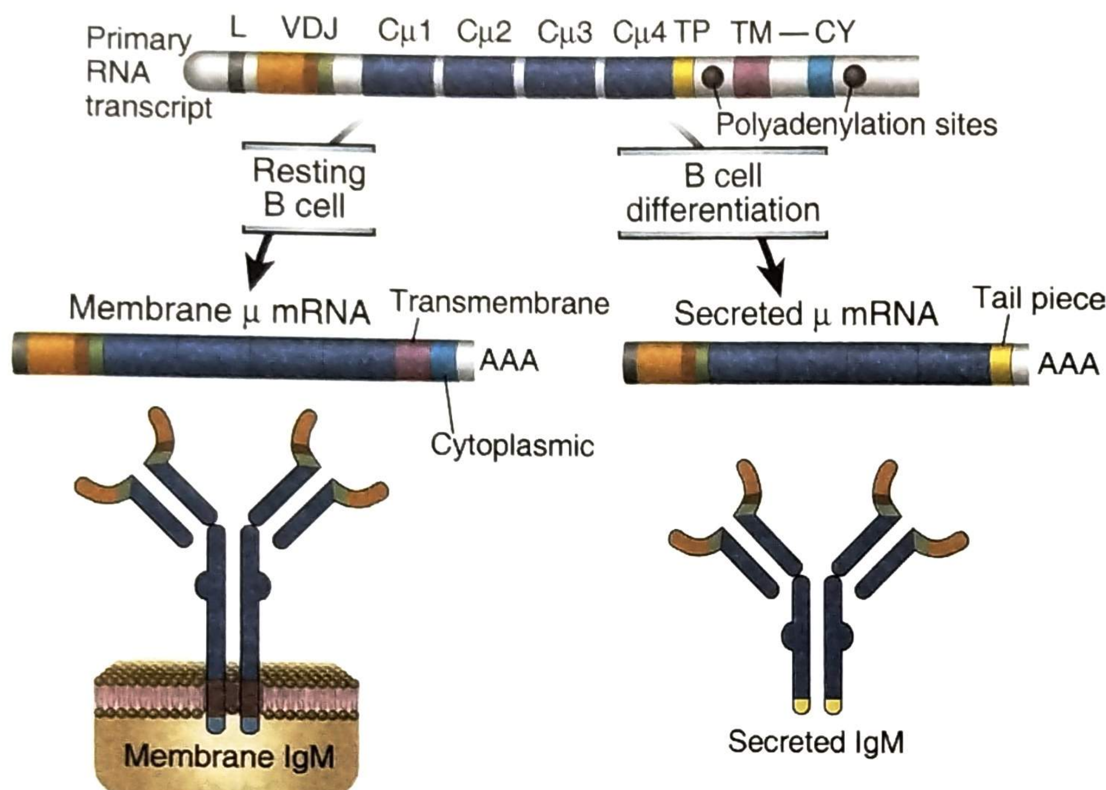
- **پلاسماسل‌های با عمر کوتاه** که در طی پاسخ‌های مستقل از T و در ابتدای پاسخ‌های وابسته به T در کانون‌های سلول B خارج فولیکولی که (قبلاً شرح داده شد)، تولید می‌شوند. این سلول‌ها به طور کلی در اندام‌های لنفاوی ثانویه و در بافت‌های غیرلنفاوی

محیطی یافت می‌شوند.

- **پلاسماسل‌های با عمر طولانی** که در پاسخ‌های وابسته به T مرکز زایگر به آنتی‌ژن‌های پروتئینی تولید می‌شوند. سیگنال‌های حاصل از پذیرندهٔ آنتی‌ژنی سلول B و IL-21 در تولید پلاسماسل‌ها و پیش‌سازهای آنها به نام **پلاسمابلاست‌ها** با یکدیگر همکاری می‌نمایند. پلاسمابلاست‌ها ابتدایی‌ترین سلول‌ها در ردهٔ سلول‌های ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی هستند. آنها (همانند سلول‌های B فعال شده) به تکثیر ادامه می‌دهند اما میزان کمی CD20، که مارکر سلول‌های B بالغ می‌باشد را بیان می‌کند یا اصلاً آن را بیان نمی‌کنند. پلاسمابلاست‌های تولید شده در مراکز زایگر وارد گردش خون شده و در مغز استخوان لانه‌گزینی می‌نمایند و در آنجا تقسیم را متوقف کرده و به پلاسماسل‌های با عمر طولانی تمایز می‌یابند. این پلاسماسل‌ها از طریق سایتوکاین‌های خانوادهٔ BAFF که به پذیرندهٔ غشایی پلاسماسل به نام BCMA متصل می‌شوند، حفظ می‌شوند؛ سیگنال‌های این پذیرنده به پلاسماسل‌ها اجازه می‌دهد که برای مدت طولانی زنده بمانند. به طور معمول ۲ تا ۳ هفته بعد از ایمونیزاسیون با یک آنتی‌ژن پروتئینی وابسته به سلول T، مغز استخوان به عنوان جایگاه اصلی تولید آنتی‌بادی در می‌آید. پلاسماسل‌ها در مغز استخوان ممکن است برای دهه‌ها پس از حذف آنتی‌ژن، همچنان به تولید آنتی‌بادی‌ها ادامه دهند. زمانی که آنتی‌ژنی مدت‌ها بعد وارد شود، این آنتی‌بادی‌ها محافظت فوری ایجاد می‌کنند. تخمین زده می‌شود که تقریباً نیمی از آنتی‌بادی موجود در خون یک فرد بالغ سالم توسط پلاسماسل‌های با عمر طولانی تولید می‌شوند و برای آنتی‌ژنهایی که قبلاً با آنها برخورد شده است، ویژگی دارند. آنتی‌بادی‌های ترشح‌شده وارد جریان خون و ترشحات مخاطی می‌شوند اما پلاسماسل‌های بالغ بازگردش نمی‌کنند.

تمایز سلول‌های B به پلاسماسل‌های ترشح‌کنندهٔ آنتی‌بادی شامل تغییرات ساختاری عظیم، به خصوص در اجزاء رتیکولوم اندوپلاسمیک و مسیر ترشحی، و افزایش تولید Ig و همچنین تغییر در زنجیره‌های سنگین Ig از شکل غشائی به شکل ترشحی می‌باشد. سلول به طور چشمگیری بزرگ می‌شود، رتیکولوم اندوپلاسمیک و کمپلکس گلژی برجسته (prominent) می‌شوند (شکل ۱۱-۲ را ببینید) و سلول به یک سلول ترشحی تغییر شکل می‌دهد که دارای تشابه اندک یا فاقد تشابه با یک سلول B است.

تغییرات در تولید Ig از شکل غشایی (مشخصه سلول‌های B) به شکل ترشحی (در پلاسماسل‌ها)، به دلیل تغییر در انتهای کربوکسی زنجیرهٔ سنگین Ig می‌باشند (شکل ۱۹-۱۲). برای نمونه در زنجیرهٔ μ غشائی، در ادامهٔ $C\mu4$ یک قطعه کوتاه فاصله گذار (short spacer)، ۲۶ واحد اسید آمینه هیدروفوبیک و یک دم سیتوپلاسمی متشکل از سه اسید آمینه (لیزین، والین، لیزین) وجود دارد. از طرفی دیگر، در IgM ترشحی، به دنبال دومین $C\mu4$ یک قطعه دمی حاوی اسیدهای آمینه قطبی وجود دارد. این گذر از Ig غشایی به ترشحی به دلیل یک تغییر در پردازش RNA پیامبر (mRNA) زنجیره سنگین است. نسخهٔ اولیه RNA در تمام سلول‌های B تولیدکنندهٔ IgM حاوی مجموعهٔ بازآرایی شدهٔ VDJ، ۴اگزون $C\mu$ کدکنندهٔ دومین‌های ناحیهٔ ثابت (C) و دو اگزون کدکنندهٔ دومین‌های غشاء گذر و سیتوپلاسمی می‌باشد. پردازش متناوب این نسخه، که توسط برش RNA و انتخاب جایگاه‌های پلی‌آدنیلاسیون تنظیم می‌شود، تعیین‌کننده حضور یا عدم حضور اگزون‌های غشاءگذر و سیتوپلاسمی در mRNA بالغ است. اگر این اگزون‌ها وجود داشته باشند، زنجیره μ تولیدشده حاوی اسیدهای آمینه‌ای است که قطعات غشاءگذر و سیتوپلاسمی را تشکیل می‌دهند و بنابراین در لیپید دو لایه غشای پلاسمایی لنگر می‌اندازد. از طرف دیگر، اگر قطعه غشاءگذر از زنجیره μ حذف شده باشد، انتهای کربوکسی متشکل از حدود ۲۰ اسید آمینه تشکیل‌دهندهٔ قطعهٔ دمی است. از آنجایی که این پروتئین، یک مجموعه از اسیدهای آمینه هیدروفوب یا یک دم سیتوپلاسمی با بار مثبت را ندارد، بنابراین نمی‌تواند در غشاء رتیکولوم اندوپلاسمیک لنگر بیاندازد و ترشح می‌شود. لذا، هر سلول B می‌تواند Ig غشایی و ترشحی را سنتز نماید. اغلب mRNA های زنجیرهٔ سنگین Ig در یک پلاسماسل، در بالادست جایگاه پلی‌آدنیلاسیون بریده می‌شوند، بنابراین اکثر این mRNA ها در شکل ترشحی می‌باشند. این که چرا تمایز سلول‌های B به پلاسماسل‌ها همراه با برش و وصل



شکل ۱۹-۱۲. تولید زنجیره‌های μ غشایی و ترشحی در لنفوسیت‌های B. پردازش متناوب (alternative processing) یک نسخه اولیه RNA منجر به تشکیل mRNA غشایی یا ترشحی زنجیرهٔ سنگین μ می‌شود. تمایز سلول B باعث افزایش قسمتی از پروتئین μ تولیدشده به صورت ترشحی می‌شود. TP، TM و CY به ترتیب قطعات دمی، غشاء گذر و سیتوپلاسمی را نشان می‌دهند. $C\mu1$، $C\mu2$، $C\mu3$ و $C\mu4$ چهار اگزون ژن $C\mu$ هستند. IgM، ایمونوگلبولین M.

(splicing) تغییر یافتهٔ RNA ایمونوگلبولین می‌باشد، مشخص نشده است. تمام ژن‌های C_H حاوی اگزون‌های غشاگذر مشابهی هستند و تمام زنجیره‌های سنگین می‌توانند در اشکال متصل به غشاء و ترشحی به صورت بالقوه بارز شوند.

تولید سلول‌های B خاطره

سلول‌های B خاطره‌ای در طی واکنش مرکز زایگر تولید می‌شوند و قادر به ایجاد پاسخ‌های سریع در برابر ورود بعدی آنتی‌ژن هستند. به دلیل این که سلول‌های خاطره‌ای عمدتاً در مراکز زایگر گسترش می‌یابند، این سلول‌ها اصولاً در پاسخ‌های ایمنی وابسته به T تولید می‌شوند. اگرچه اکثر سلول‌های B خاطره‌ای در مراکز زایگر به صورت وابسته به T ایجاد می‌شوند، برخی از سلول‌های B خاطره‌ای بارزکنندهٔ IgM، بدون کمک سلول T و با مقدار کمی هایپرموتاسیون سوماتیک و یا بدون آن به صورت غیروابسته به T تولید می‌شوند. سلول‌های خاطره‌ای به دلیل بیان مقادیر بالایی از پروتئین ضد آپوپتوز BCL-2، بدون هیچ تحریک آنتی‌ژنی مداوم به مدت طولانی زنده می‌مانند. تعدادی از سلول‌های B خاطره ممکن است در اندام‌های لنفی، مکانی که تولید می‌شوند، باقی بمانند، در حالی که سایر سلول‌های B خاطره از مراکز زایگر خارج شده و بین خون و اندام‌های لنفاوی گردش می‌کنند. به طور طبیعی سلول‌های خاطره دارای پذیرنده‌های آنتی‌ژنی (موتاسیون یافته) با میل پیوندی بالا هستند و بسیاری از آنها ایزوتایپ‌های سوئیچ شده، دارند. تولید مقدار زیاد آنتی‌بادی‌های تعویض ایزوتایپ شده و با میل پیوندی بالا بعد از برخوردهای ثانویه با آنتی‌ژن تسریع می‌شود که به دلیل فعال‌شدن سلول‌های خاطره در مراکز زایگر است. بسیاری از ویژگی‌های پاسخ‌های آنتی‌بادی ثانویه به آنتی‌ژن‌های پروتئینی و اختلافات آنها با پاسخ‌های

اولیه (شکل ۳-۱۲ را ببینید)، بیانگر تفاوت‌هایی به ترتیب بین پاسخ‌های سلول‌های B خاطره‌ای و بکر می‌باشد.

واکسن‌های مؤثر علیه میکروب‌ها و توکسین‌های میکروبی باید هر دو پلاسماسل‌های با عمر طولانی تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی‌های با میل پیوند بالا و سلول‌های B خاطره‌ای را القا کنند و اینها زمانی ایجاد می‌شوند که واکسن‌ها قادر باشند سلول‌های T یاریگر را فعال کنند. این بینش در زمینهٔ طراحی واکسن‌ها برای برخی عفونت‌های باکتریایی که در آنها آنتی‌ژن هدف، کپسول پلی‌ساکاریدی است و قادر به تحریک سلول‌های T نیست، در نظر گرفته شده است. در این موارد، پلی‌ساکارید به صورت کووالانت به پروتئین بیگانه متصل شده و همانند کونژوگه هاپتن ـ کریر عمل می‌کند و سبب فعال‌شدن سلول‌های T یاریگر می‌شود. چنین واکسن‌هایی که **واکسن‌های کونژوگه** (conjugate vaccines) نامیده می‌شوند، سریع‌تر از واکسن‌های پلی‌ساکاریدی متصل نشده به پروتئین، آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی بالا و خاطره را القا می‌کنند (شکل ۱۳-۱۶ را ببینید). تأثیر چنین واکسن‌هایی در القاء ایمنی حفاظتی در نوزادان و کودکان خردسال، که کمتر قادر به ایجاد پاسخ‌های غیر وابسته به T به پلی‌ساکاریدها در مقایسه با بزرگسالان هستند، ثابت شده است.

نقش تنظیم‌کننده‌های نسخه‌برداری در تعیین سرنوشت سلول‌های B فعال شده

نتیجه تمایز سلول B از طریق القاء و فعال‌شدن فاکتورهای نسخه‌برداری مختلفی تنظیم می‌شود. از بحث‌هایی که تاکنون انجام گرفته مشخص می‌باشد که سلول‌های B فعال چند سرنوشت را دنبال می نمایند. این سلول‌ها می‌توانند به پلاسماسل‌هایی با طول عمر کوتاه یا طولانی که مقادیر زیادی آنتی‌بادی ترشح می‌نمایند و یا سلول‌های خاطره‌ای با عمر طولانی که آنتی‌بادی ترشح نمی‌کنند، اما برای زمان‌های زیادی زنده باقی می‌مانند و به سرعت به برخورد با آنتی‌ژن پاسخ می‌دهند، تکامل یابند. در فصل ۱۰، ما در رابطه با این مفهوم که سرنوشت سلول T تا حد زیادی توسط بروز فعال‌کننده‌ها و سرکوبگرهای نسخه‌برداری متعدد تعیین می‌شود، بحث کردیم. اصل کلی مشابهی در رابطه با سرنوشت سلول‌های B فعال قابل تعمیم می‌باشد. فاکتورهای نسخه‌برداری عمده در تعیین سرنوشت سلول‌های B مرکز زایگر به شرح زیر می‌باشد:

- **BCL-6.** در سلول‌های B مرکز زایگر، سیگنال‌های ارسال شده از طریق CD40 و پذیرندهٔ IL-21، بروز BCL-6 را القاء می‌نماید که به عنوان یک سرکوبگر نسخه‌برداری جهت حفظ واکنش مرکز زایگر، به ویژه تکثیر زیاد سلول‌های B مرکز زایگر عمل می‌کند. BCL-6 بیان مهارکننده‌های کیناز وابسته به سیکلین را سرکوب کرده و بنابراین با فعال کننده‌های نسخه‌برداری مانند C-myb در هماهنگ کردن ورود سریع سلول‌های B مرکز زایگر به سیکل سلولی همکاری می‌کند. BCL-6 همچنین p53 را سرکوب می‌کند، p53 یک فاکتور نسخه‌برداری می‌باشد که توقف سیکل سلولی و مرگ سلولی آپوپتوتیک را بعد از آسیب DNA میانجی‌گری می‌کند. در نتیجه سلول‌های B ناحیه تاریک می‌توانند شکستگی‌های DNA را تحمل کنند که همراه با هایپرموتاسیون سوماتیک و ایزوتیپ سوئیچینگ می‌باشد و نسبتاً به آپوپتوز مقاوم هستند. BCL-6 آنتاگونیست یک سرکوبگر نسخه‌بردار دیگری با نام BLIMP-1 (B lymphocyte-induced maturation protein 1) است که مورد نیاز برای تکامل پلاسماسل (به قسمت بعد نگاه کنید) است و در نتیجه از تمایز قبل از موعد سلول‌ها در مراکز زایگر به پلاسماسل‌ها در طی واکنش مرکز زایگر، ممانعت به عمل می‌آورد.
- **BLIMP-1 و IRF4.** BLIMP-1 یک سرکوبگر نسخه‌برداری و IRF4 یک فعال کننده نسخه‌برداری می‌باشند که در برخی از سلول‌های B فعال شده القاء می‌شوند و این سلول‌ها را به سرنوشت پلاسماسل متعهد می‌سازند. BLIMP-1 به منظور حفظ واکنش سلول B مرکز زایگر علاوه بر سرکوب کردن BCL6، سرکوبگری که واکنش سلول B مرکز زایگر را حفظ می‌کند، یک فاکتور نسخه‌برداری دوم به نام Pax5 که برای حفظ سلول‌های B بالغ مورد نیاز می‌باشد را نیز سرکوب می‌کند. بنابراین BLIMP-1 تکامل پلاسماسل را مقدور می‌سازد. IRF4 در بیان XBP-1، که یک فاکتور نسخه‌برداری است، و

جدول ۳-۱۲. ویژگی‌های آنتی‌ژن‌های وابسته به تیموس و مستقل از تیموس

	آنتی‌ژن وابسته به تیموس	آنتی‌ژن مستقل از تیموس
ماهیت شیمیایی	پروتئین‌ها	آنتی‌ژن‌های پلی‌مریک بخصوص پلی‌ساکاریدها؛ همچنین گلیکولیپیدها و اسیدهای نوکلئیک
ویژگی‌های پاسخ آنتی‌بادی		
ایزوتیپ سوئیچینگ	بلی؛ IgG، IgE و IgA	مقادیر کمی از IgG و IgA
بلوغ میل پیوندی	بلی	خیر
پاسخ ثانویه (سلول‌های B خاطره‌ای)	بلی	کمتر؛ فقط در مورد برخی پلی‌ساکاریدها مشاهده می‌شود.

نقش ضروری در پاسخ پروتئین تا نخورده (unfolded protein) ایفا می‌نماید، شرکت دارد. XBP-1 پلاسماسل‌های در حال تکامل را از آسیب متعاقب پروتئین‌های تا نخورده (که این پروتئین‌ها در پی افزایش زیاد در سنتز پروتئین تولید می‌شوند)، محافظت می‌نماید یا ممکن است در بلوغ پلاسماسل‌ها و افزایش سنتز Ig که در این سلول‌ها دیده شده مشارکت نماید.

- **HHEX.** سلول‌های B با میل پیوندی نسبتاً کم که در ناحیهٔ روشن کمک محدودی از سلول‌های T دریافت کرده‌اند، BCL-6 را تنظیم کاهشی می‌دهند، نمی‌توانند MYC را القا کنند، فعال‌سازی mTORC در آنها کاهش یافته است، و به سلول‌های B خاطره‌ای تمایز می‌یابند. سلول‌های B خاطره‌ای به فاکتور نسخه‌برداری HHEX که در غیاب BCL-6 القا می‌شود، نیاز دارند، و این فاکتور HHEX به نوبهٔ خود موجب القا و حفظ سطح پروتئین ضد آپوپتوز BCL-2 می‌شود که برای بقای سلول‌های B خاطره‌ای ضروری می‌باشد.
- **سایر فاکتورهای نسخه‌برداری.** فاکتورهای نسخه‌برداری متعدد دیگری که منجر به القا و حفظ سلول B مرکز زایگر می‌شوند، شناخته شده‌اند. یک تنظیم کنندهٔ مهم برنامهٔ سلول B مرکز زایگر که سرنوشت‌های دیگر را مهار می‌کند، BACH2 می‌باشد. فاکتور نسخه‌برداری FOXO1 برای ایجاد سلول‌های B ناحیهٔ تاریک مرکز زایگر ضروری می‌باشد و بیان CXCR4 که برای مهاجرت به ناحیهٔ تاریک مورد نیاز است را القا می‌کند. در ناحیهٔ روشن، سیگنالینگ کیناز PI-3 [PI3-kinase]، FOXO1 را کاهش می‌دهد. هنگامی که سلول‌های B در ناحیهٔ روشن انتخاب مثبت شوند، آنها MYC و FOXO1 را بارز می‌کنند و به ناحیهٔ تاریک مهاجرت می‌نمایند.

پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های مستقل از سلول T

بسیاری از آنتی‌ژن‌های غیر پروتئینی نظیر پلی‌ساکاریدها و لیپیدها، تولید آنتی‌بادی را در غیاب سلول‌های T یاریگر تحریک می‌کنند و این آنتی‌ژن‌ها و پاسخ‌هایی را که برمی‌انگیزند مستقل از تیموس (T independent [TI]) نامیده می‌شوند. این پاسخ‌های آنتی‌بادی در چند جنبه از پاسخ‌های ایجادشده در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به T، تفاوت دارند (جدول ۳-۱۲). آنتی‌بادی‌هایی که در غیاب یاری سلول T تولید می‌شوند، به طور کلی میل پیوندی پایینی دارند و عمدتاً شامل IgM با ایزوتایپ سوئیچینگ محدود به بعضی از زیرنوع‌های IgG و همچنین به IgA می‌باشند.

زیرگروه‌های سلول B که به آنتی‌ژن‌های مستقل از T پاسخ می‌دهند

زیرردهٔ B-1 و زیر ردهٔ سلول B ناحیه حاشیه‌ای به خصوص برای پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های TI با اهمیت می‌باشند. در حالی که پاسخ‌ها به آنتی‌ژن‌های پروتئینی وابسته به T، به طور گسترده‌ای توسط سلول‌های B فولیکولار میانجیگری می‌شوند، سایر زیررده‌های سلول B، پاسخ‌دهنده‌های اصلی به آنتی‌ژن‌های TI می‌باشند (شکل ۳-۱۲ را نگاه نمائید). سلولهای B ناحیهٔ حاشیه‌ای

(marginal zone B cells) زیرردهٔ مجزایی از سلولهای B هستند که به طور عمده به پلی‌ساکاریدها پاسخ می‌دهند. این سلول‌ها پس از فعال‌شدن به پلاسماسل‌های با عمر کوتاه تمایز می‌یابند که عمدتاً IgM تولید می‌کنند. سلول‌های B-1 ردهٔ دیگری از سلول‌های B می‌باشند که به آسانی به آنتی‌ژن‌های TI، عمدتاً در صفاق و نواحی مخاطی پاسخ می‌دهند.

پاسخ‌های آنتی‌بادی TI ممکن است در طحال، صفاق و نواحی مخاطی آغاز شوند. ماکروفاژهای مستقر در نواحی حاشیه‌ای احاطه کنندهٔ فولیکول‌های لنفاوی در طحال به خصوص در به دام‌انداختن پلی‌ساکاریدها، زمانی که این آنتی‌ژن‌ها داخل وریدی تزریق شوند، مؤثر هستند. آنتی‌ژن‌های TI ممکن است برای مدت‌های طولانی بر سطح ماکروفاژهای ناحیه حاشیه‌ای باقی بمانند و در آنجا مورد شناسایی سلول‌های B اختصاصی قرار گیرند.

مکانیسم پاسخ‌های آنتی‌بادی مستقل از T

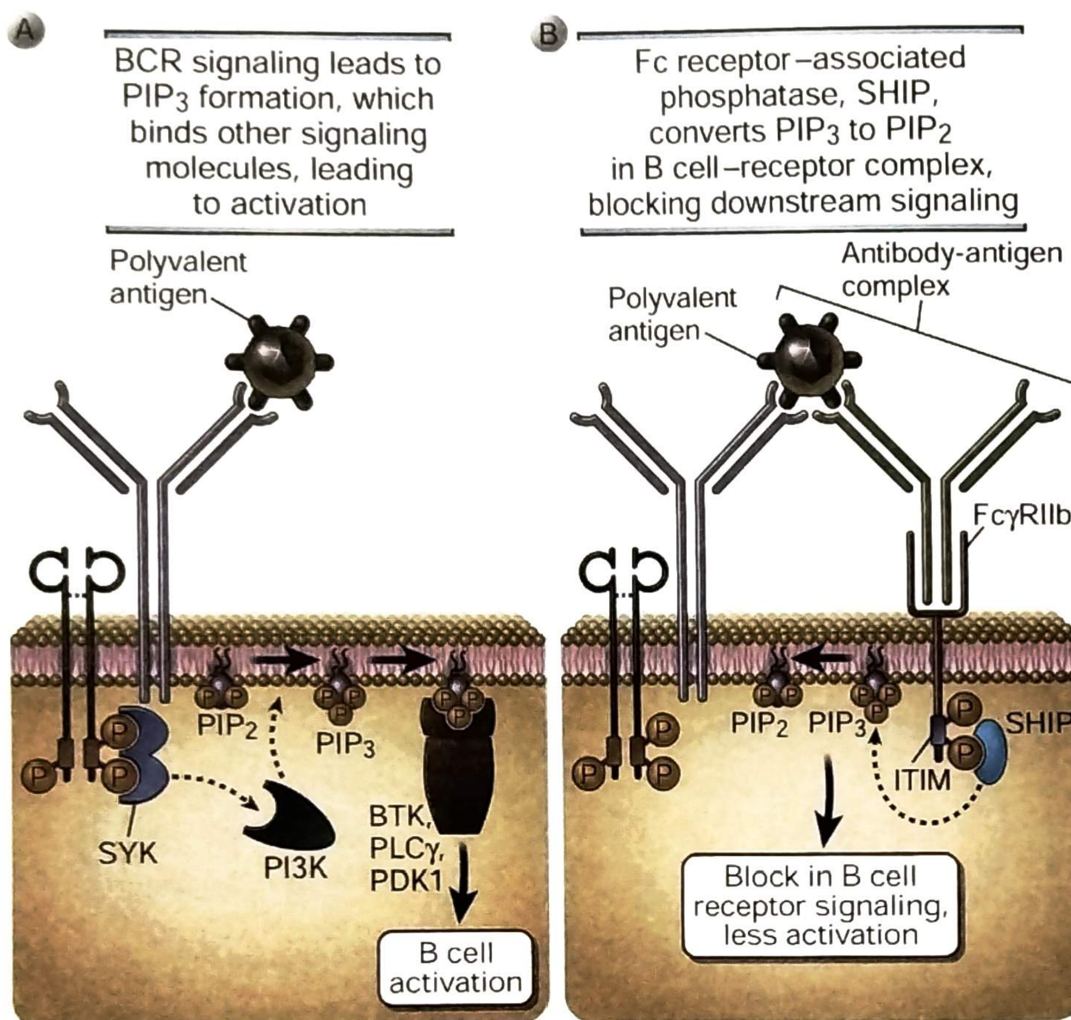
آنتی‌ژن‌های مستقل از T قادر به تحریک تکثیر و تمایز سلول B در غیاب کمک سلول T می‌باشند. مهمترین آنتی‌ژن‌های TI، پلی‌ساکاریدها، گلیکولیپیدها و اسیدهای نوکلئیک هستند که نمی‌توانند پردازش شوند و همراه با مولکول‌های MHC عرضه گردند و در نتیجه توسط سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ شناسایی نمی‌شوند. اکثر آنتی‌ژن‌های TI، مولتی‌والان (چندظرفیتی) هستند و از تعداد زیادی اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی یکسان تکراری تشکیل شده‌اند. چنین آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی، می‌توانند تعداد زیادی از مولکول‌های BCR سطح سلول‌های B اختصاصی را اتصال متقاطع دهند، که منجر به فعال‌شدن آنها می‌شوند، بدون این که نیازی به یاری پاپای سلول T داشته باشند. علاوه بر این بسیاری از پلی‌ساکاریدها، سیستم کمپلمان را از مسیر آلترناتیو فعال کرده و منجر به تولید C3d می‌گردند که به آنتی‌ژن متصل و توسط CR2 شناسایی شده و در نتیجه فعال‌شدن سلول B را تقویت می‌نمایند (شکل ۵-۱۲ را ببینید). همان‌طور که پیشتر اشاره شد، پاسخ‌های TI همچنین ممکن است توسط سیگنال‌های اضافی مشتق از فرآورده‌های میکروبی که TLR های روی سلول‌های B را فعال می‌کنند، تسهیل می‌شود.

اگرچه پاسخ‌های TI به طور کلی مقدار اندکی ایزوتیپ سوئیچینگ را نشان می‌دهند، تعدادی از آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی مستقل از T باعث ایجاد ایزوتایپ‌های Ig به غیر از IgM می‌شوند. در انسان، کلاس آنتی‌بادی غالبی که به وسیله پلی‌ساکارید کپسول پنوموکک ایجاد می‌شود، IgG2 می‌باشد. در موش‌های مهندسی ژنتیک شده فاقد CD40، ایزوتایپ‌های IgE و بسیاری از انواع IgG به میزان بسیار کم در سرم قابل ردیابی هستند، اما سطح پایینی از IgG3 (که شبیه IgG2 در انسان است) و IgA در سرم حفظ می‌شود. سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های غیر T، ایزوتیپ سوئیچینگ را در پاسخ‌های مستقل از T تحریک می‌نمایند. همان طور که قبلاً توصیف شد، در غیاب سلول‌های T، مولکول‌های BAFF و APRIL تولید شده توسط سلول‌هایی با منشأ میلوئید همچون DCها و ماکروفاژها سنتز AID در سلول‌های B فعال شده با آنتی‌ژن را از طریق پذیرنده‌ای از خانواده پذیرندهٔ BAFF به نام TACI القاء می‌کنند. این پدیده با فعال‌شدن TLRها بر سطح این سلول‌های B بیشتر تسهیل می‌گردد. علاوه بر این، سایتوکاین‌هایی نظیر TGF-β که در سوئیچ به IgA کمک می‌کنند به وسیله بسیاری از سلول‌های غیرلنفاوی در نواحی مخاطی تولید شده و به تولید آنتی‌بادی IgA علیه آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی کمک می‌کند (شکل فصل ۱۴ را ببینید).

محافظت با واسطهٔ آنتی‌بادی‌های مستقل از T

اهمیت کاربردی آنتی‌ژن‌های TI در آن است که بیشتر پلی‌ساکاریدهای دیوارهٔ سلولی باکتری‌ها به این گروه تعلق دارند و ایمنی هومورال مکانیسم دفاعی اصلی میزبان علیه این عفونت‌های باکتریایی کپسول‌دار می‌باشد. به این دلیل، افراد مبتلا به کمبودهای ارثی یا اکتسابی ایمنی هومورال، به ویژه مستعد عفونت‌های کشنده با باکتری‌های کپسول‌دار نظیر پنوموکوک، مننگوکوک و هموفیلوس (haemophilus) هستند.

به علاوه، آنتی‌ژن‌های TI به تولید **آنتی‌بادی‌های طبیعی** (natural antibodies) که در گردش خون افراد طبیعی وجود دارند و واضحاً بدون برخورد مشخص با پاتوژن‌ها تولید می‌شوند، کمک می‌کند. بیشتر آنتی‌بادی‌های طبیعی، آنتی‌بادی‌های ضدکربوهیدرات با میل پیوندی پایین



شکل ۲۰-۱۲. تنظیم فعال‌شدن سلول B به وسیلهٔ FcγRIIB. **A.** کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی می‌توانند به طور هم زمان به ایمونوگلبولین غشایی (از طریق آنتی‌ژن) و پذیرنده FcγRIIB از طریق بخش Fc آنتی‌بادی متصل شوند. **B.** این اتصال هم زمان پذیرنده‌ها، سبب می‌شود تا فسفاتازهای همراه با دم سیتوپلاسمی FcγRIIB، انتقال سیگنال را از طریق کمپلکس پذیرنده سلول B (BCR) مهار کرده و فعال‌شدن سلول B را متوقف کنند.

ITIM, immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif; PIP2, phosphotidylinositol biphosphate; PIP3, phosphatidylinositol triphosphate; SHIP, SH2 domain-containing inositol phosphatase.

می‌باشند و تصور می‌شود که توسط سلول‌های B صفاقی از نوع B-1 که به آنتی‌ژن‌های باکتری‌های مستقر در مجرای معدی ـ روده‌ای پاسخ می‌دهند، و توسط سلول‌های B ناحیهٔ حاشیه‌ای در طحال تولید می‌شوند. قسمت زیادی از آنتی‌بادی‌های طبیعی در انسان و موش برای لیپیدهای اکسید شده مانند لیزوفسفاتیدیل کولین و فسفوریل کولین اختصاصی می‌باشند. این لیپیدها در غشاهای باکتری و سلول‌های آپوپتوتیک یافت می‌شوند اما در سطح سلول‌های سالم میزبان در معرض نیستند. برخی شواهد تجربی نشان می‌دهد که آنتی‌بادی‌های طبیعی اختصاصی برای این فسفولیپیدها حفاظت علیه عفونت‌های باکتریایی را فراهم نموده و فاگوسیتوز سلول‌های آپوپتوتیک را تسهیل می‌کند. آنتی‌بادیهای ضد گروه خونی ABO نمونه‌هایی از این آنتی‌بادیهای طبیعی هستند که گلیکولیپیدهای (آنتی‌ژن‌های گروه خونی) خاص بارز شده بر سطح بسیاری از سلول‌ها از جمله سلول‌های خونی را شناسایی می‌کنند (فصل ۱۷ را

ببینید). آنتی‌بادی‌های طبیعی اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های گروه خونی، موانع مهمی در انتقال خون و پیوند می‌باشند اما برای دفاع میزبان مهم نیستند.

فیدبک (بازخورد) آنتی‌بادی: تنظیم پاسخ‌های ایمنی هومورال توسط پذیرنده‌های Fc

آنتی‌بادیهای ترشحی با تشکیل دادن کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی که به طور همزمان پذیرنده‌های آنتی‌ژنی و پذیرنده‌های مهاری Fcγ بر سطح سلولهای B اختصاصی آنتی‌ژن را اشغال می‌کنند، سبب مهار ادامه فعال‌شدن سلول B می‌شوند (شکل ۲۰-۱۲). این امر توجیه‌کنندهٔ پدیده‌ای به نام **فیدبک آنتی‌بادی** (antibody feedback) است که نشان‌دهندهٔ فرو تنظیمی تولید آنتی‌بادی به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های IgG ترشحی می‌باشد. آنتی‌بادی‌های IgG از طریق تشکیل کمپلکس با آنتی‌ژن، فعال‌شدن سلول B را مهار می‌کنند که این کمپلکس‌ها به پذیرنده سلول B برای بخش‌های Fc IgG که پذیرنده نوع II Fcγ نامیده می‌شود (CD32 یا FcγRIIB) متصل می‌شوند. (پذیرنده‌های Fc در فصل ۱۳ بحث می‌شود.) دم سیتوپلاسمی FcγRIIB حاوی موتیف مهاری با ساختار تیروزین در پذیرنده ایمنی (immunoreceptor [tyrosine-based inhibition motif ITIM]) می‌باشد (فصل ۷ را ببینید). هنگامی که پذیرنده Fcγ سلول‌های B اشغال می‌شود، ITIM روی دم سیتوپلاسمی این پذیرنده، در واحدهای تیروزین فسفریله شده و یک جایگاه قرارگیری برای فسفاتاز SHIP (SH2 domain-containing inositol phosphatase) تشکیل می‌دهد. SHIP به کار گرفته شده، یک فسفات را از واسطهٔ انتقال سیگنال فسفاتیدیل اینوزیتول تری‌فسفات (PIP3)، هیدرولیز نموده و این مولکول را غیرفعال می‌کند. از طریق این مکانیسم، اشغال FcγRII باعث خاتمهٔ پاسخ سلول B به آنتی‌ژن می‌شود. کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی به طور هم زمان با پذیرنده آنتی‌ژنی (از طریق آنتی‌ژن) و FcγRIIB (از طریق آنتی‌بادی) واکنش متقابل می‌دهند و منجر به نزدیک‌کردن فسفاتازهای مهاری به پذیرنده‌های آنتی‌ژنی می‌شوند که لازم است تا انتقال سیگنال آنها متوقف گردد.

اثر فیدبک آنتی‌بادی با واسطهٔ پذیرنده Fc، یک مکانیسم تنظیم‌کنندهٔ فیزیولوژیک در پاسخ‌های ایمنی هومورال است چون به وسیلهٔ آنتی‌بادی ترشح شده، تحریک می‌شود و تولید بیشتر آنتی‌بادی را مهار می‌کند. اهمیت مهار با واسطه FcγRIIB با مشاهده تولید کنترل نشده آنتی‌بادی در موش‌هایی که ژن کدکنندهٔ این پذیرنده در آنها حذف شده بود، نشان داده شده است. در انسان، یک پلی‌مورفیسم در ژن FcγRIIB با استعداد ابتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE) خودایمن ارتباط دارد.

سلولهای B دارای پذیرندهٔ مهاری دیگری به نام CD22 هستند که یک لکتین اتصال‌یابنده به اسید سیالیک است؛ لیگاند طبیعی آن ناشناخته می‌باشد و نمی‌دانیم که در جریان پاسخهای فیزیولوژیک سلول B، CD22 چگونه اشغال می‌شود. با وجود این، در موشهای حذف ژن شدهٔ فاقد CD22، فعال‌شدن سلول B به طور شدیدی افزایش می‌یابد. دومین سیتوپلاسمی این مولکول دارای واحدهای تیروزین ITIM است و زمانی که توسط کیناز Lyn از خانوادهٔ Src فسفریله می‌شود به دومین SH2 تیروزین فسفاتاز SHP-1 متصل می‌شود. SHP-1 باعث جداشدن فسفات‌ها از واحدهای تیروزین چندین آنزیم و پروتئین‌های آداپتور دخیل در سیگنال‌رسانی BCR شده و در نتیجه فعال‌شدن سلول B را متوقف می‌کند. یک نژاد موشی به نام motheaten که به خودایمنی شدید همراه با فعال‌شدن کنترل‌نشدهٔ سلول B و تولید اتوآنتی‌بادی مبتلا می‌باشد، دارای موتاسیون در SHP-1 می‌باشد که به طور طبیعی روی می‌دهد. حذف شرطی (conditional deletion) SHP-1 و همچنین حذف Lyn از طریق مهندسی ژنتیک در سلول‌های B منجر به شکست تحمل محیطی و پیشرفت خودایمنی می‌شود.

خلاصه

- لنفوسیت‌های B در پاسخ‌های ایمنی هومورال توسط آنتی‌ژن فعال می‌شوند و آنتی‌بادی‌ها را ترشح می‌نمایند که در جهت حذف آنتی‌ژن عمل می‌کنند. آنتی‌ژن‌های پروتئینی و غیر پروتئینی، هر دو می‌توانند پاسخ‌های آنتی‌بادی را تحریک کنند. پاسخ‌های سلول B به آنتی‌ژن‌های پروتئینی نیاز به شرکت سلول‌های T

یاریگر $CD4^+$ اختصاصی برای آنتی‌ژن دارد.

- پاسخ‌های سلول B وابسته به سلول T یاریگر در مقابل آنتی‌ژن‌های پروتئینی نیازمند فعال‌شدن اولیه سلول‌های T بکر در ناحیه سلول T و سلولهای B در فولیکول‌های لنفاوی در اندام‌های لنفاوی می‌باشد. که هر کدام برای یک بخش متفاوت از همان آنتی‌ژن پروتئین اختصاصی است.
- یک سلول B که یک اپی‌توپ ساختاری از یک آنتی‌ژن پروتئین طبیعی را شناسایی می‌کند، پروتئین را به درون کشیده، آن را پردازش کرده، و یک پپتید مشتق از پروتئین را بر روی مولکول‌های MHC کلاس II خود عرضه می‌کند.
- لنفوسیتهای فعال‌شده به طرف همدیگر حرکت می‌کنند و در لبه‌های فولیکول‌ها با هم وارد واکنش می‌شوند که در آنجا سلولهای B آنتی‌ژن پپتیدی را به سلولهای T یاریگر اختصاصی آنتی‌ژن عرضه می‌کنند.
- سلول‌های T یاریگر فعال‌شده لیگاند CD40 (CD40L) را بارز می‌کنند که CD40 سطح سلول‌های B را اشغال کرده و سلول‌های T سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که به پذیرنده‌های سایتوکاینی در سطح سلول‌های B متصل می‌شوند. ترکیب CD40 و سیگنال‌های سایتوکاینی، تکثیر و تمایز اولیه سلول B را تحریک می‌کنند.
- تحریک سلول‌های B فعال در جایگاه‌های خارج فولیکولی توسط سلول‌های T یاریگر منجر به تشکیل کانون‌های خارج فولیکولی می‌شود که در این کانون‌ها مقداری ایزوتیپ سوئیچینگ رخ می‌دهد و پلاسماسل‌های با طول عمر کوتاه تولید می‌شود.
- برخی از سلول‌های T یاریگر فعال شده به سلول‌های T یاریگر فولیکولی (Tfh) تخصص یافته، تمایز می‌یابند که مقادیر بالایی کمک محرک القایی (ICOS) و CXCR5 بارز می‌نمایند و اینترلوکین - ۲۱ (IL-21) ترشح می‌کنند. سلول‌های Tfh و سلول‌های B فعال‌شده با آنتی‌ژن به فولیکول‌ها مهاجرت می‌نمایند و سلول‌های Tfh، این سلول‌های B اختصاصی را فعال می‌کنند تا تشکیل مراکز زایگر را آغاز نمایند. وقایع آخر در پاسخ‌های آنتی‌بادی وابسته به سلول T شامل ایزوتیپ سوئیچینگ بیشتر، موتاسیون سوماتیک، بلوغ میل پیوندی، تولید سلول‌های B خاطره‌ای و القاء پلاسماسل‌های با عمر طولانی در مراکز زایگر می‌باشند.
- سیگنال‌های مشتق‌شده از سلول T یاریگر، شامل CD40L و سایتوکاین‌ها، ایزوتایپ سوئیچینگ را در سلول‌های B از طریق روندی به نام نوترکیبی سوئیچ که منجر به تولید ایزوتایپ‌های مختلف ایمونوگلبولین (Ig) می‌شود، القاء می‌کنند. ایزوتایپ سوئیچینگ نیازمند القاء دآمیناز القا شده توسط فعال‌شدن (AID) می‌باشد که یک سیتیدین دآمیناز می‌باشد که سیتوزین را در DNA تک‌رشته‌ای به اوراسیل تبدیل می‌کند و سایتوکاین‌های مختلف اجازه می‌دهند تا AID به لوکوس‌های پایین دست متفاوتی از زنجیره سنگین دسترسی پیدا کند.
- بلوغ میل پیوندی در مراکز زایگر رخ می‌دهد و منجر به افزایش میل پیوندی آنتی‌بادی‌ها در طول دورهٔ پاسخ هومورال وابسته به سلول T می‌شود. بلوغ میل پیوندی ناشی از موتاسیون سوماتیک ژن‌های زنجیره‌های سبک و سنگین Ig القاء شده توسط AID است که به دنبال آن بقای انتخابی آن دسته از سلول‌های B که آنتی‌بادی‌هایی با میل پیوندی بالا تولید می‌کنند و به آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط سلول‌های دندریتیک فولیکولار در مراکز زایگر متصل می‌شوند، اتفاق می‌افتد. سلول‌های B با میل پیوندی بالا بهترین توانایی را در عرضهٔ آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های Tfh که بقای سلول‌های B را افزایش می‌دهند، دارند.
- تعدادی از اخلاف سلول‌های B مرکز زایگر به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی تمایز می‌یابند که به مغز استخوان مهاجرت می‌کنند. سایر اخلاف تبدیل به سلول‌های B خاطره می‌شوند که برای مدت زمان طولانی زنده مانده و در بین اندام‌های لنفی و بافت‌های محیطی گردش مجدد می‌کنند و در پاسخ به برخوردهای بعدی با آنتی‌ژن سریعاً به سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی با میل پیوندی بالا تمایز می‌یابند. تمایز سلول‌های B فعال به پلاسماسل‌ها یا سلول‌های خاطره‌ای با بیان فاکتورهای نسخه‌برداری متعددی کنترل می‌شود.
- آنتی‌ژن‌های مستقل از T (TI)، آنتی‌ژن‌های غیر

پروتئینی هستند که پاسخ‌های ایمنی هومورال را بدون دخالت سلولهای T یاریگر القاء می‌کنند. بسیاری از آنتی‌ژن‌های TI نظیر پلی‌ساکاریدها، گلیکولیپیدهای غشایی و اسیدهای نوکلئیک، چند ظرفیتی هستند و قادر به اتصال متقاطع مولکول‌های Ig غشایی متعدد سطح سلول‌های B و فعال‌کردن کمپلمان می‌باشند. در نتیجه، سلول‌های B را بدون یاری سلول T فعال می‌کنند. فعال‌شدن پذیرندهٔ شبه Toll (TLR) روی سلول‌های B توسط فرآورده‌های میکروبی، ممکن است فعال‌شدن سلول B مستقل از T را تسهیل نماید.

- آنتی‌ژن‌های TI، پاسخ‌های آنتی‌بادیی را تحریک می‌کنند که در این پاسخ‌ها کلاس سوئیچینگ زنجیرهٔ سنگین، بلوغ میل پیوندی یا تولید سلول B خاطره محدودی وجود دارد، زیرا این خواص وابسته به سلول‌های T یاریگر هستند که توسط آنتی‌ژن‌های غیر پروتئینی فعال نمی‌شوند. به هر حال مقداری ایزوتیپ سوئیچینگ می‌تواند با تحریک TLR توسط میکروب‌ها القاء شود که منجر به تولید سایتوکاین‌های خانوادهٔ TNF می‌شود که سلول‌های B را فعال می‌نمایند تا AID را القاء نمایند.
- فیدبک آنتی‌بادی مکانیسمی است که از طریق آن پاسخ‌های ایمنی هومورال هنگامی که آنتی‌بادی کافی تولید شده است و کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی محلول وجود دارند، کاهش می‌یابد. Ig غشایی سلول B و پذیرنده سلول B برای بخش‌های IgG Fc، که FcγRIIB نامیده می‌شود، توسط کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی در کنار هم تجمع می‌یابند. این امر منجر به فعال‌شدن آبشار انتقال‌دهنده سیگنال مهاری از طریق دم سیتوپلاسمی FcγRIIB می‌شود که فعال‌شدن سلول B را خاتمه می‌دهد.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

B Cell Subsets and B Cell Activation

*Claman HN, Chaperon EA, Triplett RF. Thymus-marrow cell combinations. Synergism in antibody production. *Proc. Soc Exp Bio Med.* 1966;122:1167–1171. *(The initial description of collaboration between cells from the two generative lymphoid organs being required for antibody formation.)*

Cyster JG, Allen CDC. B cell responses: cell interaction dynamics and decisions. *Cell.* 2019;177:524–540.

*Glick B, Chang TS, Jaap RG. The bursa of Fabricius and antibody production. *Poult Sci J.* 1956;35:224–225. *(The initial description of the contribution of the cells of the bursa of Fabricus to antibody production—and how B cells got their name.)*

Goodnow CC, Vinuesa CG, Randall KL, et al. Control systems and decision making for antibody production. *Nat Immunol.* 2010;11:681–688.

*Hardy RR, Hayakawa K, Haaijman J, Herzenberg LA. B-cell subpopulations identified by two-colour fluorescence analysis. *Nature.* 1982;297:589–591. *(The original demonstration of peripheral B cell subsets using flow cytometry.)*

Heath WR, Kato Y, Steiner TM, Caminschi I. Antigen presentation by dendritic cells for B cell activation. *Curr Opin Immunol.* 2019;58:44–52.

Heesters BA, van der Poel CE, Das A, Carroll MC. Antigen presentation to B cells. *Trends Immunol.* 2016;37:844–854.

*Mitchison NA, Rajewsky K, Taylor RB. Cooperation of antigenic determinants and of cells in the induction of antibodies. In: Sterzl J, Riha I, eds. *Developmental aspects of antibody formation and structure. Proceedings of a symposium held in Prague and Slopy on June 1-7.* Volume II. New York: Academia/Academic Press; 1969:547–561. *(The original demonstration of the hapten-carrier phenomenon of T-dependent B cell activation.)*

Nutt SL, Hodgkin PD, Tarlinton DM, Corcoran LM. The generation of antibody-secreting plasma cells. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:160–171.

Yuseff MI, Pierobon P, Reversat A, Lennon-Dumenil AM. How B cells capture, process and present antigens: a crucial role for cell polarity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:475–486.

T Follicular Helper Cells and the Germinal Center Reaction

Akkaya M, Kwak K, Pierce SK. B cell memory: building two walls of protection against pathogens. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:229–238.

Bannard O, Cyster JG. Germinal centers: programmed for affinity maturation and antibody diversification. *Curr Opin Immunol.* 2017;45:21–30.

Chang HD, Tokoyoda K, Hoyer B, et al. Pathogenic memory plasma cells in autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 2019;61:86–91.

Crotty S. T follicular helper cell biology: a decade of discovery and diseases. *Immunity.* 2019;50:1132–1148.

De Silva NS, Klein U. Dynamics of B cells in germinal centres. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:137–148.

Higgins BW, McHeyzer-Williams LJ, McHeyzer-Williams MG. Programming isotype-specific plasma cell function. *Trends Immunol.* 2019;40:345–357.

Huang Q, Xu L, Ye L. T cell immune response within B-cell follicles. *Adv Immunol.* 2019;144:155–171.

Laidlaw BJ, Cyster JG. Transcriptional regulation of memory B cell differentiation. *Nat Rev Immunol.* 2020;Oct 6:1–12.

Mesin L, Ersching J, Victora GD. Germinal center B cell dynamics. *Immunity.* 2016;45:471–482.

Papa I, Vinuesa CG. Synaptic interactions in germinal centers. *Front Immunol.* 2018;9:1858.

Phan TG, Tangye SG. Memory B cells: total recall. *Curr Opin Immunol.* 2017;45:132–140.

Seth A, Craft J. Spatial and functional heterogeneity of follicular helper T cells in autoimmunity. *Curr Opin Immunol.* 2019;61:1–9.

Shinnakasu R, Kurosaki T. Regulation of memory B and plasma cell differentiation. *Curr Opin Immunol.* 2017;45:126–131.

Activation-Induced Deaminase, Class Switching, and Somatic Mutation

Aiden EL, Casellas R. Somatic rearrangement in B cells: it's (mostly) nuclear physics. *Cell.* 2015;162:708–711.

Casellas R, Basu U, Yewdell WT, et al. Mutations, kataegis and translocations in B cells: understanding aid promiscuous activity. *Nat Rev Immunol.* 2016;16:164–176.

Chen Z, Wang JH. Signaling control of antibody isotype switching. *Adv Immunol.* 2019;141:105–164.

Hwang JK, Alt FW, Yeap LS. Related mechanisms of antibody somatic hypermutation and class switch recombination. *Microbiol Spectr.* 2015;3:MDNA3-0037-2014.

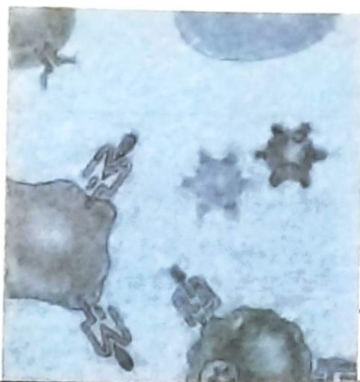
Kato L, Stanlie A, Begum NA, et al. An evolutionary view of the mechanism for immune and genome diversity. *J Immunol.* 2012;188:3559–3566.

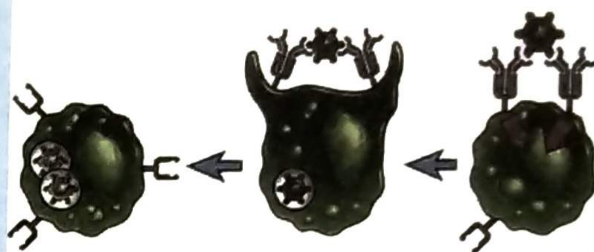
Methot SP, Di Noia JM. Molecular mechanisms of somatic hypermutation and class switch recombination. *Adv Immunol.* 2017;133:37–87.

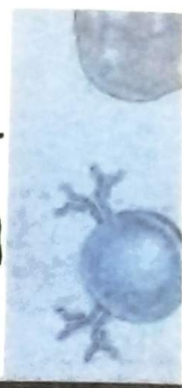
*Muramatsu M, Sankaranand VS, Anant S, et al. Specific expression of activation-induced cytidine deaminase (AID), a novel member of the RNA-editing deaminase family in germinal center B cells. *J Biol Chem.* 1999;274:18470–18476. *(The discovery of AID.)*

*Peterson-Mahrt SK, Harris RS, Neuberger MS. AID mutates E. coli suggesting a DNA deamination mechanism for antibody diversification. *Nature.* 2002;418:99–103. *(The original demonstration that AID deaminates cytidines in DNA, thus providing the mechanistic explanation for somatic hypermutation and isotype switching.)*

فصل ۱۳







مکانیسم‌های اجرایی ایمنی هومورال

ایمنی هومورال به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های ترشحی ایجاد می‌شود و نقش فیزیولوژیک آن، دفاع در برابر میکروب‌های خارج سلولی و سموم میکروبی می‌باشد. این نوع ایمنی در نقطهٔ مقابل بازوی اجرائی دیگر ایمنی آداپتیو، یعنی ایمنی با واسطهٔ سلولی قرار دارد که به وسیلهٔ لنفوسیت‌های T ایجاد می‌شود و در جهت ریشه‌کنی میکروب‌هائی که سلول‌های میزبان را آلوده کرده و در درون آنها زندگی می‌کنند، عمل می‌نماید (فصل ۱۰ را ببینید). ایمنی هومورال به عنوان نوعی از ایمنی شناخته شد که می‌توانست به وسیلهٔ سرم از افراد ایمن به افراد غیرایمن انتقال یابد. میکروارگانیسم‌های مختلفی که به وسیلهٔ ایمنی هومورال مورد حمله قرار می‌گیرند؛ باکتری‌های خارج سلولی، قارچ‌ها و حتی میکروب‌های درون سلولی اجباری نظیر ویروس‌ها هستند که می‌توانند قبل از آلوده‌کردن سلول‌ها و یا بعد از آزادشدن از سلول‌های آلوده مورد هدف آنتی‌بادی‌ها واقع شوند. اختلال در تولید آنتی‌بادی منجر به افزایش استعداد ابتلاء به عفونت با بسیاری از میکروب‌ها شامل باکتری‌ها، قارچ‌ها و ویروس‌ها می‌گردد. واکسن‌های رایج، عمدتاً محافظت را با تحریک تولید آنتی‌بادی‌ها القاء می‌نمایند (جدول ۱-۱۳). برخی از آنتی‌بادی‌ها جدا از نقش حفاظتی مهمی که دارند، در افراد آلرژیک، در بیماری‌های خودایمن خاص، در واکنش‌های انتقال خون و در رد پیوند می‌توانند مضر باشند و منجر به آسیب بافتی گردند. در این فصل، مکانیسم‌های اجرائی که از طریق آنها آنتی‌بادی‌ها باعث حذف آنتی‌ژن‌ها می‌شوند را مورد بحث قرار خواهیم داد. ساختار آنتی‌بادی‌ها در فصل ۵ و روند تولید آنتی‌بادی در فصل ۱۲ شرح داده شده‌اند.

مروری بر ایمنی هومورال

قبل از بحث در مورد مکانیسم‌هایی که آنتی‌بادی‌ها جهت

جدول ۱-۱۳. ایمنی هومورال القاءشده توسط واکسن[a]

بیماری عفونی	واکسن	مکانیسم ایمنی حفاظتی
فلج اطفال (polio)	ویروس فلج اطفال غیرفعال شدهٔ تزریقی (salk) و ویروس فلج اطفال تخفیف حدت یافتهٔ خوراکی (Sabin)	خنثی‌سازی ویروس توسط IgG یا آنتی‌بادی IgA مخاطی
کزاز، دیفتری	توکسوئیدها (توکسین‌های غیرفعال شده)	خنثی‌سازی سم توسط آنتی‌بادی IgG سیستمیک
هپاتیت، A یا B	پروتئینهای نوترکیب پوشش ویروس	خنثی‌سازی ویروس توسط آنتی‌بادی IgG سیستمیک یا IgA مخاطی
پنومونی پنوموکوکی، عفونت‌های هموفیلوس آنفلوانزا، مننژیت باکتریایی ایجاد شده توسط نایسریا مننژیتیدیس	واکسن‌های کونژوگه متشکل از پلی‌ساکارید کپسول باکتری متصل به یک پروتئین حامل	اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز با واسطهٔ آنتی‌بادیهای IgM و IgG، به طور مستقیم یا به طور ثانویه از طریق فعال‌شدن کمپلمان

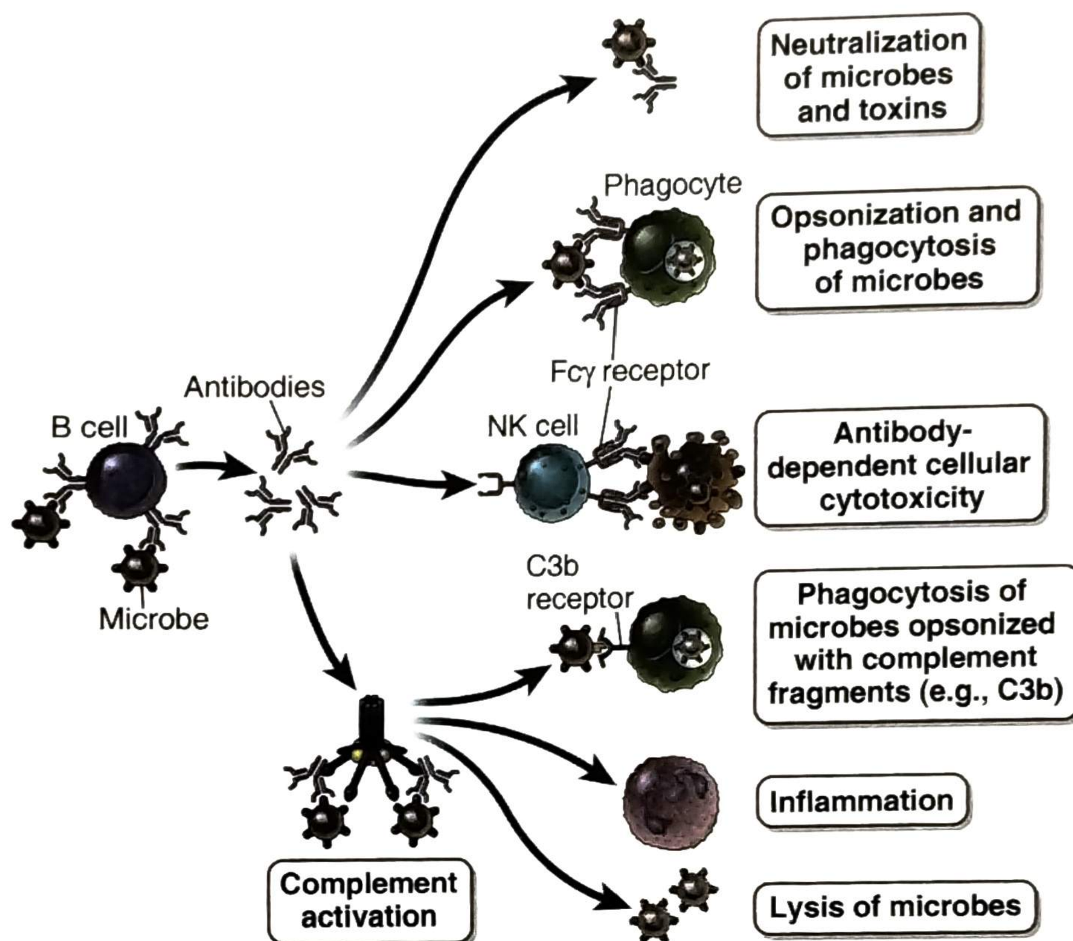
a. در این جدول، نمونه‌های انتخابی از واکسن‌هایی که با تحریک ایمنی هومورال حفاظتی عمل می‌کنند، نشان داده شده‌اند.

Ig, immunoglobulin

محافظت علیه میکروب‌ها به کار می‌برند، خلاصه‌ای از برخی خصوصیات برجسته دفاع وابسته به آنتی‌بادی میزبان ذکر می‌شود. حذف آنتی‌ژن‌ها به وسیلهٔ آنتی‌بادی وابسته به تعدادی مکانیسم‌های اجرایی است و به همکاری سلول‌های مختلف و پروتئین‌های ترشح شده در سیستم ایمنی نظیر فاگوسیت‌ها و پروتئین‌های کمپلمان نیازمند است (شکل ۱-۱۳).

آنتی‌بادی‌ها به وسیلهٔ پلاسماسل‌ها در اندام‌های لنفاوی ثانویه (محیطی)، نسوج تحریک شده و مغز استخوان تولید می‌شوند، و اعمال اجرایی خود را در نواحی دور از محل تولید خود انجام می‌دهند. آنتی‌بادی‌های تولید شده در گره‌های لنفی، طحال و مغز استخوان ممکن است وارد خون شوند و سپس در تمام بدن گردش نمایند. در اندام‌های مخاطی، نظیر روده و راه‌های هوایی، آنتی‌بادی‌ها در لامینا پروپریا (فضای بافت پیوندی غنی از سلول که داخلی‌ترین لایهٔ سلول‌های اپی‌تلیال را از لایهٔ عضلانی زیرین جدا می‌کند) تولید شده و از میان سدهای اپی‌تلیال به درون مجراها (lumens) انتقال می‌یابند، آنتی‌بادی‌های ترشح شده در این مجاری، از ورود میکروب‌های بلع شده و آنهایی راکه از راه تنفس وارد شده‌اند جلوگیری می‌نمایند (فصل ۱۴ را ببینید). همچنین آنتی‌بادی‌ها فعالانه از طریق جفت به گردش خون جنین در حال تکامل منتقل می‌شوند (فصل ۱۴ را ببینید). در شرایط بیماری ممکن است آنتی‌بادی‌ها در بافت‌های غیرلنفوئیدی محیطی در مکان‌های عفونت یا التهاب مزمن که گاهی اندام‌های لنفوئیدی ثالثیه (tertiary) نامیده می‌شوند، تولید شوند. آنتی‌بادی‌هایی که ایمنی حفاظتی را میانجی‌گری می‌کنند، ممکن است از پلاسماسل‌های تولیدکنندهٔ آنتی‌بادی با عمر کوتاه یا عمر طولانی به وجود آیند. پلاسماسل‌های با طول عمر طولانی غالباً در مغز استخوان مستقر هستند. در ایمنی سلولی، لنفوسیت‌های T فعال شده می‌توانند به نواحی محیطی عفونت و التهاب مهاجرت نمایند ولی وارد ترشحات مخاطی نمی‌شوند و از جفت عبور نمی‌کنند. بنابراین، آنتی‌بادی‌ها تنها مکانیسم دفاعی برای مقابله با میکروب‌ها در مجاری اندام‌های مخاطی و در جنین و نوزاد می‌باشند.

بسیاری از اعمال اجرایی آنتی‌بادی‌ها به وسیلهٔ نواحی Fc زنجیرهٔ سنگین مولکول‌های ایمونوگلبولین (Ig) میانجی‌گری می‌شوند و ایزوتایپ‌های مختلف زنجیرهٔ سنگین Ig، اعمال اجرایی مجزایی را انجام می‌دهند (جدول ۲-۱۳). برای نمونه، برخی از زیرکلاس‌های IgG (IgG1 و IgG3) به پذیرنده‌های Fc فاگوسیت‌ها اتصال



شکل ۱-۱۳. اعمال اجرائی آنتی‌بادی‌ها. آنتی‌بادی‌های ضد میکروب‌ها (و سموم آنها، در اینجا نشان داده نشده‌اند) آنها را خنثی می‌کنند؛ آنها را برای فاگوسیتوز اپسونیزه می‌نمایند، برای سایتوتوکسیسیتی سلولی با واسطهٔ آنتی‌بادی، حساس می‌نمایند؛ و سیستم کمپلمان را فعال می‌کنند. هر یک از این اعمال اجرایی متفاوت به وسیلهٔ ایزوتایپ‌های مختلف آنتی‌بادی انجام می‌شوند. NK،natural killer

یافته و باعث تقویت فاگوسیتوز ذرات پوشیده شده از آنتی‌بادی می‌شوند، IgM و برخی از زیرکلاس‌های IgG (IgG1، IgG2 و IgG3 اما نه در مورد IgG4) سیستم کمپلمان را فعال می‌کنند، IgE به پذیرنده‌های Fc موجود بر سطح ماست‌سل‌ها متصل شده و باعث فعال‌شدن آنها می‌گردد. هر یک از این اعمال اجرائی در قسمت‌های بعدی فصل مورد بحث قرار خواهند گرفت. سیستم ایمنی هومورال به نحوی تخصص یافته است که برخورد با میکروب‌ها یا آنتی‌ژن‌های مختلف موجب تعویض کلاس سلول‌های B به ایزوتایپ‌های Ig خاصی می‌گردند که برای مقابله با این میکروب‌ها، مناسب‌ترین ایزوتایپ محسوب می‌شوند. در جریان فعال‌شدن سلول‌های B، محرک‌های اصلی برای ایزوتایپ سوئیچینگ، سایتوکاین‌ها به همراه لیگاند CD40 در سطح سلول‌های T یاریگر فعال می‌باشند (فصل ۱۲ را ببینید). خنثی‌سازی تنها عمل آنتی‌بادی‌ها است که تماماً با اتصال به آنتی‌ژن انجام می‌شود و نیازی به مشارکت نواحی ثابت Ig ندارد.

اعمال اجرائی آنتی‌بادی‌ها که توسط نواحی Fc میانجی‌گری می‌شوند، در اثر اتصال آنتی‌ژن‌ها به نواحی متغیر آغاز می‌شوند. اتصال آنتی‌بادیها به آنتی‌ژن چندظرفیتی نظیر پلی‌ساکارید یا اپی‌توپ تکراری روی سطح میکروب، چندین مولکول آنتی‌بادی را به نزدیکی یکدیگر می‌آورد و این جمع‌شدن مولکول‌های آنتی‌بادی است که منجر به فعال‌شدن کمپلمان می‌گردد و به آنتی‌بادی‌ها اجازه می‌دهد که به پذیرنده‌های Fc روی فاگوسیت‌ها متصل شوند و آنها را فعال سازند. ضرورت اتصال به آنتی‌ژن سبب می‌شود

جدول ۲-۱۳. اعمال ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی

ایزوتایپ آنتی‌بادی	اعمال اجرایی اختصاصی ایزوتایپ
IgG	اپسونیزاسیون آنتی‌ژنها برای فاگوسیتوز توسط ماکروفاژها و نوتروفیلها فعال‌نمودن مسیر کلاسیک کمپلمان سایتوتوکسیسیتی سلولی با واسطهٔ آنتی‌بادی توسط سلولهای کشنده طبیعی ایمنی در دوران نوزادی: انتقال آنتی‌بادی مادری از طریق جفت و روده مهار بازخوردی (feedback inhibition) فعال‌شدن سلول B خنثی‌سازی میکروب‌ها و توکسین‌ها
IgM	فعال‌سازی مسیر کلاسیک کمپلمان خنثی‌سازی میکروب‌ها و سموم
IgA	ایمنی مخاطی: ترشح IgA به داخل لومن مجاری گوارشی و تنفسی خنثی‌سازی میکروب‌ها و توکسین‌ها در لومن اندام‌های مخاطی
IgE	دگرانوله‌شدن ماست‌سل‌ها (واکنشهای ازدیاد حساسیت زودرس) دفاع علیه کرم‌ها

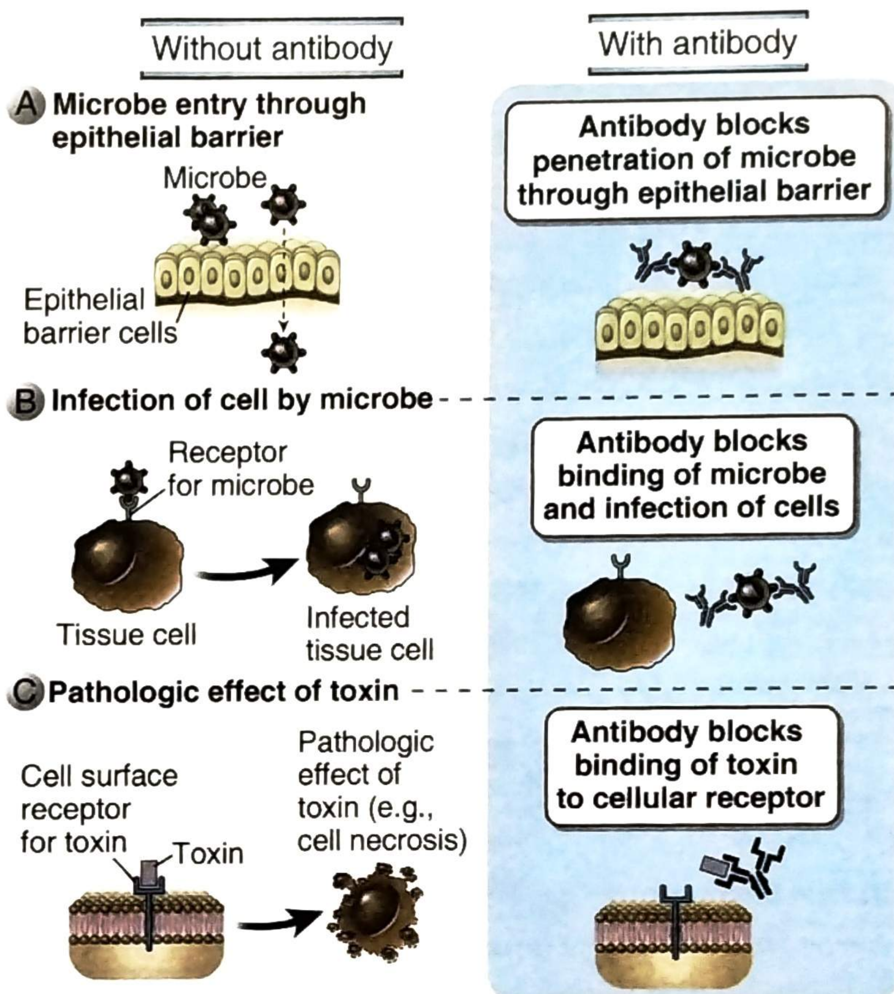
تا آنتی‌بادی‌ها مکانیسم‌های اجرائی مختلف را تنها در موقع نیاز فعال کنند یعنی زمانی که آنتی‌بادی‌ها با آنتی‌ژن‌ها برخورد می‌کنند و به طور اختصاصی به آنها متصل می‌شوند و نه زمانی که آنتی‌بادی‌ها بدون اتصال به آنتی‌ژن، در حال گردش می‌باشند.

با این مقدمه دربارهٔ ایمنی هومورال، بحث خود را با اعمال مختلف آنتی‌بادی‌ها در دفاع میزبان ادامه می‌دهیم.

خنثی‌سازی میکروب‌ها و سموم میکروبی

آنتی‌بادی‌های ضد میکروب‌ها و سموم میکروبی، مانع از اتصال این میکروب‌ها و سموم به پذیرنده‌های سلولی می‌گردند (شکل ۲-۱۳). به این ترتیب، آنتی‌بادی‌ها عفونت‌زائی میکروب‌ها را مهار یا خنثی (neutralize) می‌کنند و نیز از اثرات تخریبی بالقوه ناشی از عفونت جلوگیری می‌نمایند. بسیاری از میکروب‌ها از طریق مولکول‌های سطحی خاص به پروتئین‌ها یا لیپیدهای سطح سلول‌های میزبان چسبیده و وارد آنها می‌شوند. برای نمونه، ویروس‌های انفلوانزا از هماگلوتینین پوشش خود برای آلوده کردن سلول‌های اپی‌تلیال تنفسی استفاده می‌کنند و باکتری‌های گرم ـ منفی با استفاده از پیلی‌های خود به انواعی از سلول‌های میزبان چسبیده و آنها را آلوده می‌کنند. آنتی‌بادی‌هائی که به این ساختمان‌های میکروبی متصل می‌شوند، با توانائی میکروب‌ها، جهت اتصال به پذیرنده‌های سلولی تداخل می‌کنند، و از طریق ممانعت فضائی (steric hindrance) از عفونت جلوگیری می‌کنند. بسیاری از سموم میکروبی نیز اثرات پاتولوژیک خود را با اتصال به پذیرنده‌های سلولی اختصاصی اعمال می‌کنند. برای نمونه، سم کزاز به پذیرنده‌های موجود در صفحات محرکهٔ انتهائی در اتصالات عصبی ـ عضلانی متصل می‌شود و انتقال عصبی ـ عضلانی را مهار می‌کند که نتیجهٔ آن فلج است، سم دیفتری به پذیرنده‌های سلولی متصل شده و وارد سلول‌های مختلف می‌شود و سنتز پروتئین را مهار می‌نماید. آنتی‌بادی‌های ضد چنین سمومی از طریق ممانعت فضایی واکنش متقابل سموم با سلول‌های میزبان را مهار می‌کنند و به این ترتیب مانع از ایجاد آسیب بافتی و بیماری به وسیلهٔ سموم می‌شوند. خنثی‌سازی ممکن است از طریق چندین روش که فراتر از ممانعت فضایی می‌باشند، رخ بدهد. برای مثال، در لومن روده، تجمع یا آگلوتیناسیون میکروب‌ها توسط آنتی‌بادی‌های IgA ممکن است عفونت‌زایی پاتوژن‌ها را کاهش دهد، آنها را در موکوس به دام بیندازد، و پاکسازی آنها از طریق حرکات دودی را تسهیل کند. در برخی موارد، ممکن است تعداد کمی از مولکول‌های آنتی‌بادی به یک میکروب متصل شده و تغییرات کنفورماسیونی در مولکول‌های سطحی ایجاد کنند و به این ترتیب مانع واکنش متقابل میکروب با پذیرنده‌های سلولی گردند. چنین واکنش‌هایی با آنتی‌بادی‌های علیه ویروس‌های خاصی مشاهده شده‌اند و نمونه‌هائی از اثرات آلوستریک (allosteric) آنتی‌بادی‌ها هستند.

خنثی‌سازی میکروب‌ها و سموم با واسطهٔ آنتی‌بادی‌ها تنها نیازمند نواحی اتصال به آنتی‌ژن مولکول‌های آنتی‌بادی می‌باشد. بنابراین، این خنثی‌سازی



شکل ۲-۱۳. خنثی‌سازی میکروب‌ها و سموم به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌ها. **A.** آنتی‌بادی‌ها از اتصال میکروب‌ها به سلولها جلوگیری کرده و مانع آلوده‌شدن سلول‌های میزبان توسط میکروبها می‌گردند. **B.** آنتی‌بادی‌ها از انتشار میکروب‌ها از یک سلول آلوده به سلول غیرآلوده مجاور جلوگیری می‌کنند. **C.** آنتی‌بادی‌ها مانع از اتصال سموم به سلولها شده و در نتیجه اثرات پاتولوژیک سموم را مهار می‌کنند.

ممکن است توسط هر ایزوتایپی از آنتی‌بادی‌های موجود در گردش خون و ترشحات مخاطی ایجاد شودو به طور تجربی یا درمانی قطعات Fab یا F(ab)2́ آنتی‌بادی‌های اختصاصی نیز بدون مناطق Fc زنجیره‌های سنگین می‌توانند چنین اثری داشته باشند. بیشتر آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در خون از ایزوتایپ IgG و در اندام‌های مخاطی عمدتاً از ایزوتایپ IgA هستند. مؤثرترین آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده، آنهایی هستند که میل پیوندی (affinity) بالائی برای آنتی‌ژن‌های خود دارند. آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی بالا بر اثر روند بلوغ میل پیوندی حاصل می‌شوند (فصل ۱۲ را ببینید). بیشتر واکسن‌های پیش‌گیری کننده (prophylactic) با تحریک تولید آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده و دارای میل پیوندی بالا عمل می‌کنند (جدول ۱-۱۳). مکانیسمی که در میکروب‌ها جهت گریز از ایمنی میزبان تکامل یافته است، بروز موتاسیون در ژن‌های کدکنندهٔ آنتی‌ژن‌های سطحی می‌باشد که اهداف آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده محسوب می‌شوند (فصل ۱۶ را ببینید). نقش آنتی‌بادی‌ها در خنثی‌سازی میکروب‌ها و سموم در محل‌های آناتومیک ویژه، به خصوص در بافت‌های مخاطی و جنینی، در فصل ۱۴ بحث خواهد شد.

اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز با واسطهٔ آنتی‌بادی

آنتی‌بادی‌های IgG میکروب‌ها را می‌پوشانند (اپسونیزه می‌کنند) و از طریق اتصال به پذیرنده‌های Fc

جدول ۳-۱۳. پذیرنده‌های Fc[a]

FcR	میل پیوندی برای ایمونوگلبولین	انتشار سلولی	عملکرد
FcγRI (CD64)	بالا ($K_d \sim 10^{-9}M$)؛ به IgG1 و IgG3 متصل می‌شود، می‌تواند به IgG مونومر اتصال شود	ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها؛ ائوزینوفیل‌ها	فاگوسیتوز؛ فعال‌کردن فاگوسیتها
FcγRIIA(CD32)	پایین ($K_d \sim 10^{-7}M$)	ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها؛ سلول‌های دندریتیک، ائوزینوفیل‌ها، پلاکت‌ها	فاگوسیتوز؛ فعال‌کردن سلول
FcγRIIB(CD32)	پایین ($K_d \sim 10^{-7}M$)	لنفوسیت‌های B، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، سایر سلول‌ها	مهار بازخوردی (فیدبکی) پذیرنده‌های سلولی مختلف
FcγRIIC (CD32)	پایین ($K_d \sim 10^{-7}M$)	ماکروفاژها، نوتروفیل‌ها، سلول‌های NK	فاگوسیتوز، فعال‌کردن سلول
FcγRIIIA(CD16)	پایین ($K_d \sim 10^{-6}M$)	سلولهای NK، ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک	سایتوتوکسیستی سلولی با واسطهٔ آنتی‌بادی (ADCC)
FcγRIIIB (CD16)	پایین ($K_d \sim 10^{-6}M$)؛ پروتئین متصل به GPI	نوتروفیل‌ها	فاگوسیتوز (بدون کارایی)
FcεRI	بالا ($K_d \sim 10^{-10}M$)؛ به IgE مونومر متصل می‌شود	ماست‌سل‌ها و بازوفیل‌ها	فعال‌کردن سلول (دگرانولاسیون)
FcεRII (CD23)	پایین ($K_d \sim 10^{-7}M$)	لنفوسیت‌های B، ائوزینوفیل‌ها، سلولهای لانگرهانس	ناشناخته
FcαR (CD89)	پایین ($K_d \sim 10^{-6}M$)	نوتروفیل‌ها،ائوزینوفیل‌ها،مونوسیت‌ها	فعال‌کردن سلول؟

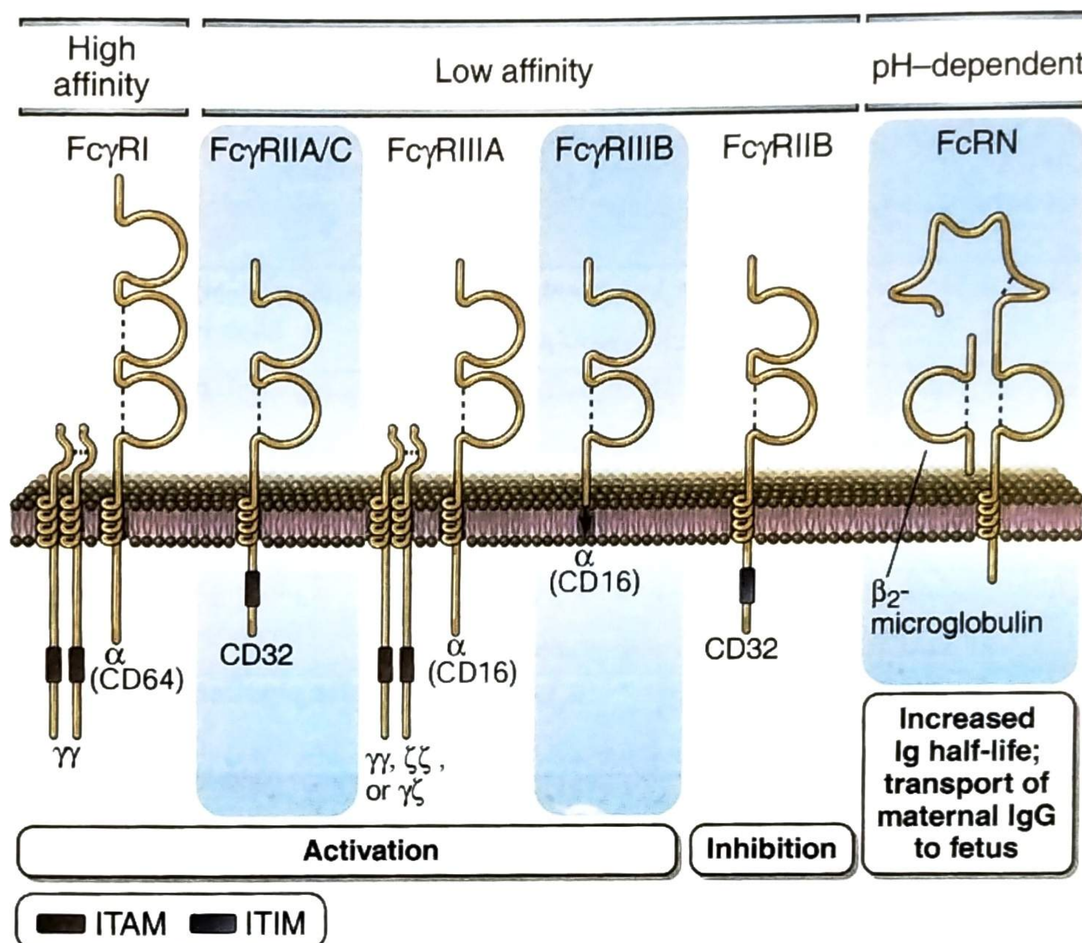
a. ۳ گروه از پذیرنده‌های Fcγ به صورت I، II و III نام‌گذاری شده‌اند و ایزوفرم‌ها در دو تای آنها A، B و C نام دارند.

GPI, glycophosphatidylinositol; IgG, immunoglobulin G; NK, natural killer.

فاگوسیت‌ها، باعث تقویت فاگوسیتوز آنها می‌شوند. فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای و نوتروفیل‌ها، میکروب‌ها را برای کشتن و تجزیه داخل سلولی، ابتدا می‌بلعند. این فاگوسیت‌ها، انواع پذیرنده‌های سطحی را بروز می‌دهند که به طور مستقیم به میکروب‌ها متصل شده و آنها را می‌بلعند، بدون این که نیازی به حضور آنتی‌بادی‌ها باشد که یک مکانیسم ایمنی ذاتی محسوب می‌شود (فصل ۴ را ببینید). اگر فاگوسیت با میل پیوندی بالا به ذره متصل شود، کارایی این روند به طور قابل ملاحظه‌ای بالا می‌رود. فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای و نوتروفیل‌ها دارای پذیرنده‌هائی برای نواحی Fc آنتی‌بادی‌های IgG هستند که به طور اختصاصی به ذرات پوشیده شده از آنتی‌بادی متصل می‌شوند. همچنین میکروب‌ها ممکن است توسط فرآوردهٔ حاصل از فعال‌شدن کمپلمان به نام C3b اپسونیزه شوند و در مرحلهٔ بعد، بر اثر اتصال به یک پذیرندهٔ لکوسیتی برای C3b، فاگوسیت گردند (این مطلب در قسمت‌های بعدی فصل شرح داده خواهد شد). همان‌طور که در فصل ۴ بحث شد، روند پوشیده شدن ذرات برای تسهیل فاگوسیتوز، **اپسونیزاسیون** (opsonization) نامیده می‌شود و عواملی که این عمل را انجام می‌دهند یعنی آنتی‌بادی‌ها، پروتئین‌های کمپلمان، و لکتین‌های پلاسمایی خاص، که **اپسونین‌ها** نامیده می‌شوند.

پذیرنده‌های Fc لکوسیتی

لکوسیت‌ها پذیرنده‌های Fc را بارز می‌نمایند که به نواحی ثابت آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شوند و در نتیجه فاگوسیتوز ذرات پوشیده شده با Ig را تحریک می‌نمایند



شکل ۳-۱۳. ترکیب زیرواحدی پذیرنده‌های Fcγ. مدل‌های شماتیک پذیرنده‌های Fc مختلف انسانی زنجیره‌های آلفا متصل‌شونده به Fc و زیرواحدهای انتقال‌دهندهٔ سیگنال را نشان می‌دهند. FcγRIIB پروتئین غشایی متصل به گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول (GPI) با اعمال انتقال سیگنال نامشخص می‌باشد. FcγRIIA و FcγRIIC پذیرنده‌های فعال‌کننده با میل پیوندی پائین و از لحاظ ساختاری مشابه می‌باشند که تفاوت اندکی در الگوی بیان با یکدیگر دارند. توجه داشته باشید اگرچه FcγRIIA/C و FcγRIIB هر دو CD32 نامیده می‌شوند اما پروتئین‌های متفاوتی با عملکردهای مجزا می‌باشند (متن را ببینید). FcR نوزادی (FcRn) از لحاظ ساختار مشابه مولکول‌های کمپلکس سازگاری نسجی اصلی کلاس I می‌باشد اما فاقد شیار اتصال به پپتید می‌باشد.

Ig, immunoglobulin; ITAM, immunoreceptor tyrosine-based activation motif; ITIM, immunoreceptor tyrosine-based inhibition motif.

و سیگنال‌هایی را مخابره می‌کنند که فعالیت‌های لکوسیت‌ها را تنظیم می‌کنند؛ سایر پذیرنده‌های Fc انتقال آنتی‌بادی‌ها به مکان‌های مختلف را میانجی‌گری می‌کنند. پذیرنده‌های Fc برای ایزوتایپ‌های مختلف زنجیرهٔ سنگین Ig، بر سطح جمعیت‌های لکوسیتی فراوانی یافت می‌شوند و اعمال متفاوتی را در ایمنی انجام می‌دهند. از بین این پذیرنده‌های Fc، انواعی که در فاگوسیتوز ذرات اپسونیزه شده اهمیت بیشتری دارند، برای زنجیره‌های سنگین آنتی‌بادیهای IgG به نام پذیرنده‌های Fcγ، اختصاصی هستند؛ که در این فصل ابتدا در مورد آنها بحث خواهد شد. در مورد پذیرنده‌های Fc که به IgE متصل می‌شوند در فصل ۲۰ بحث خواهد شد. پیش‌تر به پذیرندهٔ Fc نوزادی (neonatal Fc receptor [FcRn]) که در سطح جفت، اندوتلیوم عروق و سایر سلول‌ها بارز می‌گردند و عملکردهای منحصر به فردی در ارتباط با انتقال IgG از میان جفت و محافظت از IgG در برابر turnover دارند، در فصل ۵

اشاره شد. در رابطه با پذیرندهٔ poly-Ig که غالباً در انتقال IgA از میان اپی‌تلیوم مخاطی، دخالت می‌نماید در فصل ۱۴ بحث می‌گردد.

پذیرنده‌های Fcγ به سه گروه براساس میل پیوندی آنها به زنجیره‌های سنگین زیر کلاس‌های مختلف IgG طبقه‌بندی می‌شوند. پذیرنده‌های مختلف Fc بر روی سلول‌های متفاوتی بارز می‌شوند (جدول ۳-۱۳). به طور کلی، کمپلکس‌های ایمنی حاوی IgG1 و IgG3 به طور مؤثر به پذیرنده‌های فعال کننده Fc متصل می‌شوند و کمپلکس‌های دارای IgG2 به خوبی متصل نمی‌شوند. IgG4 میل پیوندی خیلی کمی برای پذیرنده‌های فعال کننده Fc دارد و عملکردهای بیولوژیکی این ایزوتیپ آنتی‌بادی به خوبی شناخته نشده است. همهٔ پذیرنده‌های Fc توسط آنتی‌بادی‌های متصل به آنتی‌ژن‌ها و نه آنتی‌بادی‌های در گردش و آزاد، به صورت مطلوب فعال می‌شوند. اتصال کمپلکس‌های ایمنی به اغلب پذیرنده‌های Fc منجر به فعالسازی سلولی می‌شود بجز در مورد FcγRIIB که یک پذیرنده مهاری می‌باشد. همهٔ پذیرنده‌های Fcγ دارای یک زنجیرهٔ متصل‌شونده به لیگاند با نام زنجیرهٔ آلفا هستند که زنجیره‌های سنگین IgG را شناسایی می‌نماید (شکل ۳-۱۳). تفاوت در ویژگی‌ها یا میل پیوندی‌های هر FcγR برای ایزوتیپ‌های مختلف IgG بستگی به تفاوت‌های ساختاری این زنجیره‌های آلفا دارد. در همهٔ FcR ها به جزء FcγRII، زنجیرهٔ آلفا همراه با یک یا تعداد بیشتری زنجیره‌های پلی‌پپتیدی اضافی در انتقال سیگنال دخیل می‌باشد. اعمال انتقال سیگنال FcγRII با واسطهٔ دم سیتوپلاسمی این پذیرنده تک زنجیره‌ای انجام می‌شوند.

سه گروه اصلی از پذیرنده‌های Fc اختصاصی IgG وجود دارند، که دو گروه آنها دارای چندین ایزوفرم می‌باشند که احتمالاً در ساختار و عملکرد متفاوت هستند (جدول ۳-۱۳ را ببینید). اینها در لیستی که در ادامه آمده است، توضیح داده می‌شوند. عملکردهای منحصر به فرد FcRn در فصل‌های ۵ و ۱۴ بحث شده‌اند.

- ***FcγRI*** (CD) اصلی‌ترین پذیرندهٔ Fcγ فاگوسیتی است. این پذیرنده بر سطح ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها بارز می‌شود و با میل پیوندی بالا به IgG1 و IgG3 ($[K_d]=10^{-8}-10^{-9}M$ ثابت تفکیک) متصل می‌گردد. ناحیه وسیع انتهای آمینی خارج سلولی زنجیرهٔ آلفا متصل شونده به Fc به صورت سه دومین متوالی شبه Ig تا می‌خورد. زنجیرهٔ آلفا FcγRI با یک پروتئین هموادایمر انتقال‌دهنده سیگنال دارای پیوند دی‌سولفیدی همراه می‌باشد که زنجیرهٔ FcR γ نامیده می‌شود. این زنجیرهٔ گاما همچنین در کمپلکس‌های انتقال‌دهندهٔ سیگنال همراه با FcγRIII، FcαR و FcεRI نیز یافت می‌شود. زنجیرهٔ γ دارای انتهای کوتاه آمینی در خارج سلول و انتهای طویل کربوکسیلی در سیتوپلاسم می‌باشد و از نظر ساختمانی شباهت زیادی به زنجیرهٔ ζ (زتا) کمپلکس پذیرنده سلول T (TCR) دارد. همچون زنجیرهٔ TCR ζ، زنجیرهٔ FcR γ دارای یک موتیف فعال‌سازی با ساختار تیروزین در پذیرندهٔ ایمنی (ITAM) می‌باشد که موجب تجمع پذیرنده‌ها همراه با فعال‌شدن پروتئین تیروزین کینازها می‌گردد. اتصال متقاطع چندین مولکول IgG متصل به پذیرندهٔ Fc توسط آنتی‌ژن‌های چند ظرفیتی منجر به فعال‌سازی سلول می‌شود.
- ***FcγRII*** (CD32) به IgG1 و IgG3 با میل پیوندی پائین ($K_d=10^{-6}M$) متصل می‌شود. gene duplication و تنوع ژنی (diversification) باعث تولید سه شکل از این پذیرنده با نام‌های C و B و FcγRII A می‌شود. این ایزوفرم‌ها دارای دومین‌های خارج سلولی مشابه و ویژگی‌های یکسانی برای لیگاند هستند، اما در ساختار دم سیتوپلاسمی، توزیع سلولی و اعمال متفاوت می‌باشند. FcγRIIA بر سطح نوتروفیل‌ها، فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای و سلول‌های دندریتیک بارز می‌شود. این مولکول در فاگوسیتوز ذرات اپسونیزه شده دخالت می‌نماید در حالی که FcγRIIC در فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، نوتروفیل‌ها و سلول‌های کشندهٔ طبیعی (NK) بارز می‌شود. دم‌های سیتوپلاسمی FcγRIIA و FcγRIIC حاوی ITAM ها می‌باشند که پس از مجتمع‌شدن توسط ذرات یا سلول‌های پوشیده شده با IgG1 یا IgG3 یک سیگنال فعال‌سازی به فاگوسیت‌ها ارسال می‌نماید. بر سطح DCها، این پذیرنده می‌تواند منجر به برداشت آنتی‌ژن موجود در کمپلکس‌های ایمنی و متعاقباً فعال‌سازی سلول T شود. FcγRIIB یک

پذیرندهٔ مهاری است که بر سطح سلول‌های میلوئیدی و سلول‌های B بارز می‌شود. این مولکول تنها پذیرندهٔ Fc بر سطح سلول‌های B می‌باشد. نقش این پذیرنده در فیدبک آنتی‌بادی در فصل ۱۲ شرح داده شده است.

- ***FcγRIII*** (CD16) همچنین یک پذیرندهٔ با میل پیوندی پائین برای IgG می‌باشد. قسمت خارج سلولی متصل شونده به لیگاند در پذیرندهٔ FcγRIII از لحاظ ساختار، میل پیوندی و ویژگی برای IgG شبیه FcγRII می‌باشد. این پذیرنده به دو شکل وجود دارد که هر کدام توسط ژنی مجزا کد می‌شود. ایزوفرم FcγRIIIA یک پروتئین غشاءگذر (transmembrane) است که به طور عمده بر سطح سلول‌های NK و همچنین بر سطح ماکروفاژها و DCها بارز می‌شود. FcγRIIIA با همودایمرهایی از زنجیرهٔ FCR γ، همودایمرهایی از زنجیرهٔ TCR ζ یا هترودایمرهایی متشکل از زنجیرهٔ FcR γ و زنجیرهٔ ζ در ارتباط می‌باشد. این زنجیره‌های همراه حاوی ITAMهایی هستند که به محض اتصال آنتی‌بادی به پذیرنده‌های Fc، سیگنال‌های فعال کننده ارسال می‌کنند و بنابراین برای عملکردهای این پذیرنده‌ها ضروری هستند. ایزوفرم FcγRIIIB یک پروتئین متصل به گلیکوفسفاتیدیل اینوزیتول (GPI) می‌باشد که بر سطح نوتروفیل‌ها بارز می‌شود؛ این پذیرنده در فاگوسیتوز یا فعال‌شدن نوتروفیل‌ها مشارکت نمی‌کند و عملکرد آن به خوبی مشخص نشده است.

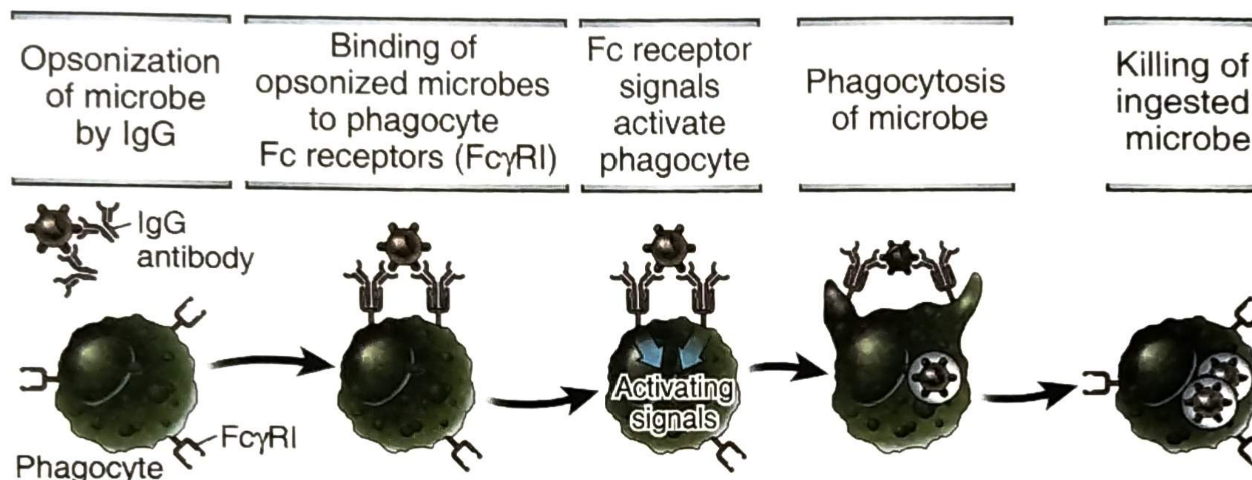
علاوه بر این پذیرنده‌های Fcγ، پذیرنده‌هایی برای زنجیره‌های سنگین IgE و IgA وجود دارد (جدول ۳-۱۳ را ببینید). FCεRI در فصل ۲۰ توصیف شده است. عملکرد FcαR به خوبی مشخص نشده است.

نقش پذیرنده‌های *Fcγ* در فاگوسیتوز و فعال‌شدن فاگوسیت‌ها

اتصال پذیرنده‌های Fc روی فاگوسیت‌ها به ذرات پوشیده شده با مولکول‌های آنتی‌بادی منجر به احاطه نمودن این ذرات و فعال شدن فاگوسیت‌ها می‌شود (شکل ۴-۱۳). زیرکلاس‌های IgG که به نحو بهتری به این پذیرنده‌ها متصل می‌شوند (IgG1 و IgG3) اپسونین‌های مؤثرتری برای تقویت فاگوسیتوز هستند. همان‌طور که پیشتر بحث شد، FcγRI، پذیرندهٔ Fcγ با میل پیوندی بالا بر روی سلول‌های فاگوسیت کننده و مهمترین پذیرنده جهت فاگوسیتوز ذرات اپسونیزه شده می‌باشد.

ذرات اپسونیزه شده به درون وزیکول‌هائی به نام فاگوزوم‌ها برده می‌شوند این وزیکول‌ها با لیزوزوم‌ها ادغام (fusion) می‌شوند و ذرات فاگوسیت شده در این فاگولیزوزوم‌ها تخریب می‌گردند. فعال‌شدن نیازمند اتصال متقاطع FcR (cross-linking) ها توسط چندین مولکول Ig مجاور هم (مثل میکروب‌های پوشیده با آنتی‌بادی یا کمپلکس‌های ایمنی) می‌باشد. اتصال متقاطع زنجیره‌های آلفا متصل به لیگاند یک FcR باعث وقایع انتقال سیگنال (signal transduction) می‌شود که این وقایع شبیه آن چیزی است که پس از اتصال متقاطع پذیرنده آنتی‌ژنی لنفوسیت‌ها رخ می‌دهد (فصل ۷ را ببینید). این وقایع شامل فسفوریله‌شدن تیروزین ITAM ها با واسطهٔ کیناز SRC در زنجیره‌های انتقال سیگنال FcR ها؛ فراخوانی کینازهای خانوادهٔ Syk به ITAM ها با واسطهٔ دومین SH2؛ فعال‌شدن فسفاتیدیل اینوزیتول-۳-کیناز؛ فراخوانی مولکول‌های آداپتور از جمله SLP-76 و BLNK؛ و فراخوانی آنزیم‌هایی همچون فسفولیپاز Cγ و کینازهای خانوادهٔ TEC می‌باشد. این وقایع منجر به تولید IP3 و DAG و افزایش کلسیم سیتوزولی می‌شود.

مسیرهای سیگنالینگ پایین دست پذیرنده FC γ پاسخ‌هایی را در لکوسیت‌ها القاء می‌کند که شامل نسخه‌برداری از ژن‌های کدکننده سایتوکاین‌ها، واسطه‌های التهابی و آنزیم‌های میکروب‌کشی و نیز تحرک اسکلت سلولی می‌باشد که منجر به فاگوسیتوز، اگزوسیتوز گرانول‌ها و مهاجرت سلولی می‌شوند. مواد میکروب‌کش مهمی که در فاگوسیت‌های فعال شده تولید می‌شوند واسطه‌های فعال اکسیژن، اکسید نیتریک و آنزیم‌های هیدرولیتیک می‌باشند. اینها همان موادی هستند که در پاسخ‌های ایمنی ذاتی توسط فاگوسیت‌های فعال تولید می‌شوند و در فصل ۴ توضیح داده شدند. همان مواد میکروب‌کش مشابه، ممکن است آسیب‌های بافتی ایجاد کنند؛ این مکانیسم آسیب بافتی با واسطهٔ آنتی‌بادی در بیماری‌های ازدیاد حساسیت نقش مهمی دارد (فصل ۱۹ را نگاه کنید). موش‌های حذف ژن شده



شکل ۴-۱۳. اپسونیزاسیون با واسطهٔ آنتی‌بادی و فاگوسیتوز میکروب‌ها. آنتی‌بادی‌های متعلق به زیرکلاسهای خاص ایمونوگلبولین G (IgG) به میکروب‌ها متصل می‌شوند و سپس به وسیله پذیرنده‌های Fc فاگوسیت‌ها مورد شناسایی قرار می‌گیرند. سیگنال‌های ارسالی از پذیرنده‌های Fc، فاگوسیتوز میکروب‌های اپسونیزه‌شده را افزایش می‌دهند و فاگوسیت‌ها را فعال می‌کنند تا این میکروب‌ها را از بین ببرند. مکانیسم‌های میکروب‌کشی فاگوسیت‌ها در فصل ۴ (شکل ۱۷-۴) و فصل ۱۰ (شکل ۷-۱۰) توضیح داده شده است.

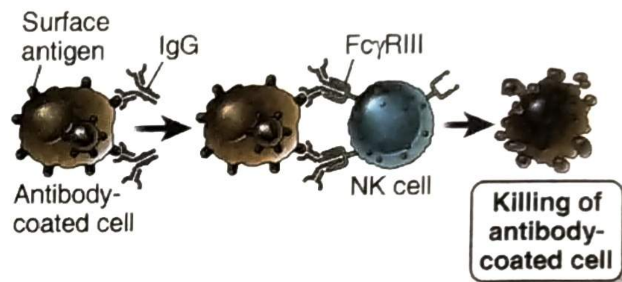
فاقد زنجیرهٔ آلفا متصل شونده به لیگاند FcγRI یا زنجیرهٔ گامای FcR انتقال دهندهٔ سیگنال، در دفاع با واسطهٔ آنتی‌بادی علیه میکروب‌ها دچار اختلال هستند و این موش‌ها نمی‌توانند برخی از اشکال آزار بافتی با واسطهٔ آنتی‌بادی IgG را ایجاد نمایند، که این یافته‌ها نشان‌دهنده نقش اساسی پذیرنده‌های Fc در روندهای ذکر شده می‌باشد.

ارسال سیگنال‌های مهاری توسط پذیرندهٔ FcγRIIB

پذیرنده FcγRIIB یک پذیرنده Fc مهاری است که قبلاً در زمینه سیگنال‌رسانی مهاری در سلول‌های B و فرضیه بازخورد آنتی‌بادی (antibody feedbock) مورد بحث قرار گرفت (فصل ۱۲). FcγRIIB همچنین بر سطح سلول‌های دندریتیک، نوتروفیل‌ها، ماکروفاژها و ماست‌سل‌ها بارز می‌شود و ممکن است در تنظیم پاسخ‌های این سلول‌ها در برابر فعال‌شدن به واسطه پذیرنده‌های Fc و سایر محرک‌ها نقش داشته باشد. یک درمان تجربی، اما معمولاً مفید برای چندین بیماری خودایمن و التهابی، تجویز داخل وریدی ایمونوگلبولین pooled human IgG (IVIG) است. IVIG احتمالاً به FcγRIIB متصل شده و سیگنال‌های مهاری به لنفوسیت‌های B و سلول‌های میلوئید ارسال می‌کند، بنابراین تولید آنتی‌بادی را کاهش داده و التهاب را مهار می‌نماید. اگرچه مکانیسم‌های زیاد دیگری برای توضیح نحوهٔ عملکرد IVIG پیشنهاد شده است.

سایتوتوکسیسیتی سلولی با واسطهٔ آنتی‌بادی

سلولهای NK و سایر لکوسیت‌ها از طریق پذیرنده‌های Fc به سلول‌های پوشیده از آنتی‌بادی متصل می‌شوند و منجر به تخریب آنها می‌گردند. این روند، سایتوتوکسیسیتی سلولی با واسطهٔ آنتی‌بادی (ADCC) (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) نامیده می‌شود (شکل ۵-۱۳). این فرایند، در ابتدا به عنوان عملکرد سلولهای NK شرح داده شد که از پذیرندهٔ Fc خود به نام FcγRIIIA (CD16) جهت اتصال به سلولهای پوشیده‌شده از آنتی‌بادی استفاده می‌کنند. FcγRIIIA پذیرنده‌ای با میل پیوندی پائین است که به مولکول‌های IgG مجتمع (clustered) عرضه شده در سطوح سلولی متصل می‌شود ولی نمی‌تواند به IgG مونومر در گردش خون اتصال یابد. بنابراین، ADCC تنها زمانی اتفاق می‌افتد که سلول هدف با مولکول‌های آنتی‌بادی پوشیده شده باشد و IgG آزاد در پلاسما نه قادر به فعال‌کردن سلول‌های NK



شکل ۵-۱۳. سایتوتوکسیسیتی سلولی با واسطهٔ آنتی‌بادی. آنتی‌بادی‌هایی از زیرکلاس‌های خاص ایمونوگلبولین G (IgG) به سلولها (مانند سلولهای آلوده) متصل می‌شوند و نواحی Fc آنتی‌بادی‌های اتصال‌یافته به وسیلهٔ پذیرندهٔ Fcγ بر سطح سلولهای NK شناسایی می‌شوند. سلول‌های کشنده طبیعی (NK) فعال می‌شوند و سلول‌های پوشیده از آنتی‌بادی را از بین می‌برند.

می‌باشد و نه با IgG اتصال یافته به سطح سلول جهت چسبیدن به FcγRIII به طور مؤثر رقابت می‌کند. اشغال FcγRIII به وسیلهٔ سلول‌های هدف پوشیده شده از آنتی‌بادی، سلول‌های NK را فعال می‌نماید تا سایتوکاین‌هائی نظیر IFN-γ را سنتز و ترشح کنند و نیز محتویات گرانولی خود را تخلیه نمایند که مسئول بروز اثرات کشندگی این نوع سلول می‌باشند (فصل ۴ را ببینید).

ADCC را به راحتی می‌توان در خارج بدن (in vitro) نشان داد، ولی نقش آن در دفاع میزبان علیه میکروب‌ها ثابت نشده است. احتمالاً ADCC یک مکانیسم جهت حذف سلول‌های پوشیده با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال درمانی اختصاصی مثل سلول‌های B و سلول‌های توموری مشتق از سلول B که توسط آنتی‌بادی ضد CD20 مورد هدف قرار گرفته‌اند، می‌باشد.

پاکسازی کرمها با واسطه آنتی‌بادی

آنتی‌بادی‌ها، ائوزینوفیل‌ها و ماست‌سل‌ها همراه با یکدیگر، در دفع و کشتن برخی انگل‌های کرمی شرکت دارند. کرمها درشت‌تر از آن هستند که بتوانند توسط فاگوسیت‌ها بلعیده شوند و پوشش آنها نسبت به فرآورده‌های میکروب‌کش نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها نسبتاً مقاوم می‌باشد. با این حال، یک پروتئین کاتیونیک سمی به نام پروتئین بازی اصلی (major basic protein) موجود در گرانول‌های ائوزینوفیل‌ها توانائی کشتن کرمها را دارد. پاسخ ایمنی به انگل‌های کرمی از طریق فعال‌سازی سلول Th2، تولید آنتی‌بادی IgE و ائوزینوفیلی انجام می‌شود، که مطرح کنندهٔ این است که همهٔ آنها می‌توانند در دفاع همکاری کنند. آنتی‌بادی‌هایی که کرمها را می‌پوشانند، به خصوص IgG، می‌توانند به پذیرنده‌های Fc سطح ائوزینوفیل‌ها متصل شده و موجب دگرانولاسیون ائوزینوفیل‌ها، آزادسازی پروتئین‌های کاتیونیک گرانولی و سایر واسطه‌ها شوند که انگل‌ها را از بین می‌برند. نه ائوزینوفیل‌های انسان و نه ائوزینوفیل‌های موش هیچ کدام، سطح قابل ملاحظه‌ای از پذیرنده‌های IgE با میل پیوندی بالا را بارز نمی‌کنند، و این پذیرنده‌ها در ائوزینوفیل‌های انسان فاقد زنجیرهٔ β انتقال دهندهٔ سیگنال می‌باشند، بنابراین نقش مستقیم IgE در فعال‌سازی این سلول‌ها بعید به نظر می‌رسد. ائوزینوفیل‌های انسان می‌توانند پذیرندهٔ IgE با میل پیوندی پایین (CD23) را بارز نمایند، اما عملکرد CD23 بر سطح این سلول‌ها به خوبی مشخص نشده است. آنتی‌بادی‌های IgE که آنتی‌ژن‌ها را بر سطح کرمها شناسایی می‌کند احتمالاً باعث آغاز دگرانوله‌شدن ماست‌سل‌های موضعی یا بازوفیل‌ها از طریق پذیرندهٔ IgE با میل پیوندی بالا می‌شود (فصل ۲۰ را ببینید). واسطه‌های ماست‌سل احتمالاً باعث القاء انقباض برونش و افزایش تحریک روده می‌شوند که از این طریق در دفع کرمها از جایگاه‌هایی مثل مجاری هوایی و لومن مجرای گوارش دخالت می‌نمایند.

سیستم کمپلمان

سیستم کمپلمان یکی از مکانیسم‌های اجرائی اصلی ایمنی هومورال و نیز مکانیسم اجرائی مهمی جهت ایمنی ذاتی محسوب می‌شود. نقش کمپلمان در ایمنی ذاتی را در فصل ۴ به طور خلاصه ذکر کردیم. اینک فعال‌شدن و تنظیم سیستم کمپلمان را با جزئیات بیشتر شرح می‌دهیم.

واژهٔ "کمپلمان" از آزمایشاتی که به وسیلهٔ ژولز بورده (Jules Bordet) اندکی بعد از کشف آنتی‌بادی‌ها انجام شد، مشتق شده است. او نشان داد که اگر سرم تازه‌ای را که حاوی یک آنتی‌بادی ضدباکتری است، در درجه حرارت فیزیولوژیک (۳۷°C) به باکتری‌ها اضافه کنند، سبب لیز باکتری‌ها می‌شود.

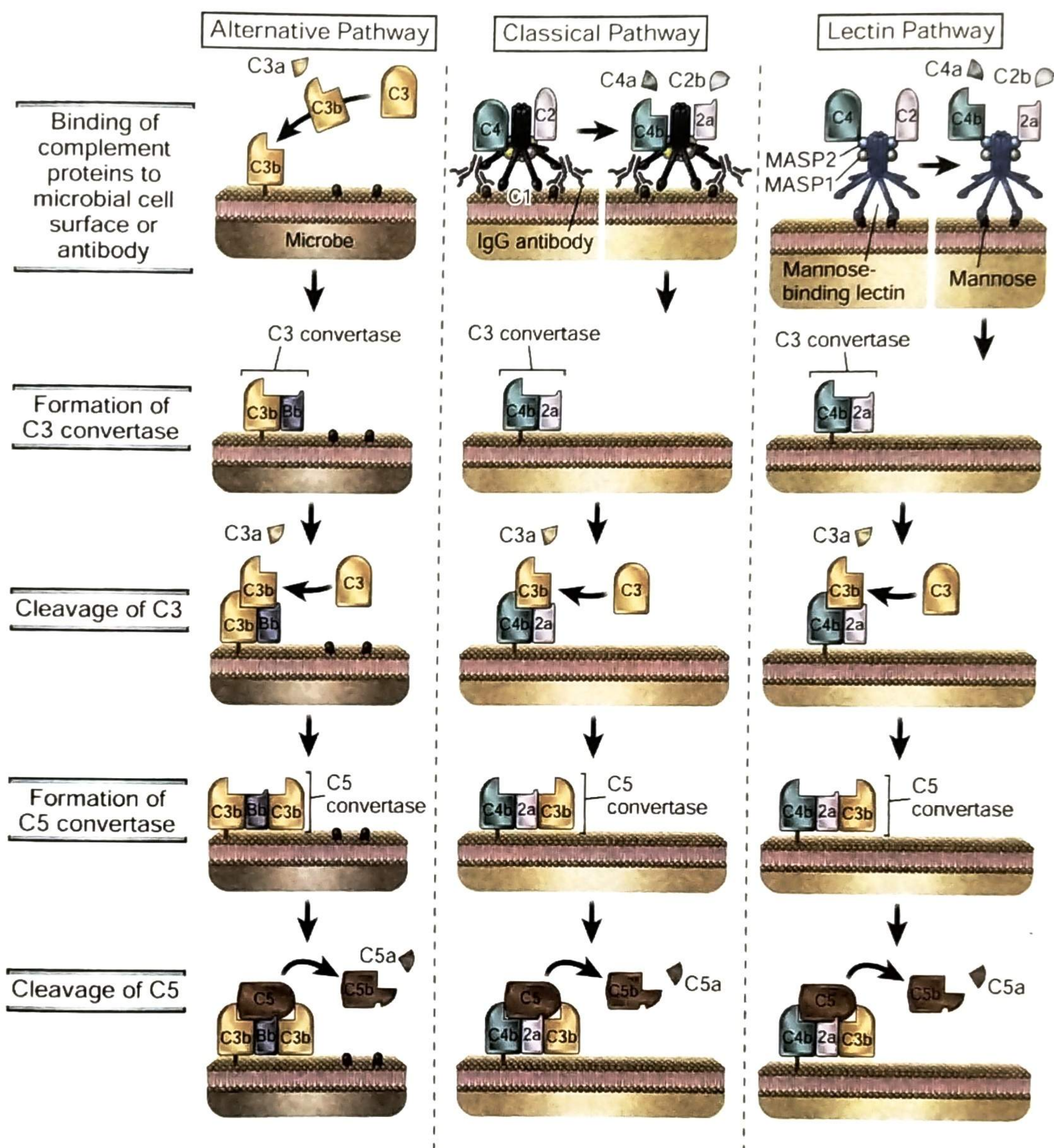
ولی اگر سرم تا ۵۶°C یا بیشتر گرم شود، خاصیت لیزکنندگی خود را از دست می‌دهد. این پدیده به علت کاهش فعالیت آنتی‌بادی نیست، چون آنتی‌بادی‌ها در برابر حرارت نسبتاً مقاوم هستند و حتی سرم حرارت دیده قادر به آگلوتینه کردن باکتری‌ها می‌باشد. خاصیت لیزکنندگی سرم ممکن است از طریق اضافه‌کردن سرم تازه، حتی از حیواناتی که ایمیونیزه نشده‌اند، احیا گردد. بورده نتیجه گرفت که به منظور لیز باکتری‌ها، سرم باید حاوی جزء دیگر حساس به حرارتی باشد که در همهٔ افراد وجود دارد و به عمل لیزکنندگی آنتی‌بادی‌ها کمک می‌کند یا مکمل (complement) آن می‌باشد. این جزء بعدها به نام کمپلمان نامیده شد.

سیستم کمپلمان شامل پروتئین‌های سرمی و سطح سلولی می‌باشد که به صورت کاملاً منظم با همدیگر و با سایر مولکول‌های سیستم ایمنی وارد واکنش می‌شوند تا محصولاتی تولید نمایند که باعث حذف میکروب‌ها شوند. پروتئین‌های کمپلمان، پروتئین‌های پلاسمائی هستند که به طور طبیعی، غیرفعال می‌باشند و تنها در شرایط خاصی فعال می‌شوند تا فرآورده‌هائی تولید کنند که مسئول انجام اعمال اجرائی مختلف کمپلمان می‌باشند. فعال‌شدن سیستم کمپلمان ویژگی‌های متعددی دارد که برای عملکرد طبیعی آن ضروری هستند.

- ***سیستم کمپلمان توسط میکروب‌ها و آنتی‌بادی‌ها و لکتین‌های متصل به میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌ها فعال می‌شود.*** بنابراین، کمپلمان حملهٔ ایمنی را بر روی سطوح میکروبی متمرکز می‌کند. مکانیسم‌های فعال‌شدن اولیه بعداً شرح داده خواهد شد.
- ***فعال‌شدن کمپلمان شامل پروتئولیز متوالی پروتئین‌ها است تا سبب تولید کمپلکس‌های آنزیمی با فعالیت پروتئولیتیک گردد.*** پروتئین‌هایی که بر اثر عمل سایر پروتئازها، فعالیت آنزیمی پروتئولیتیک به دست می‌آورند، زایموژن (zymogen) نامیده می‌شوند. فرآیند فعال شدن متوالی زایموژن که خصوصیت تعیین کننده آبشار آنزیمی پروتئولیتیک است، از مشخصات سیستم‌های انعقادی و کینین نیز به شمار می‌رود. آبشارهای پروتئولیتیک باعث تقویت قابل ملاحظه و سریع می‌شوند چون هر مولکول آنزیم فعالی که در یک مرحله تولید می‌گردد، می‌تواند در مرحلهٔ بعد مولکول‌های آنزیمی فعال‌شدهٔ متعدد را تولید نماید.
- ***بسیاری از فرآورده‌های حاصل از فعال‌شدن کمپلمان که از نظر بیولوژیکی فعال هستند، به طور کووالان به سطوح سلولی میکروبی یا آنتی‌بادی‌های اتصال‌یافته به میکروب‌ها و سایر آنتی‌ژن‌ها و اجسام آپوپتوتیک، می‌چسبند.*** در فاز مایع، پروتئین‌های کمپلمان یا غیرفعال هستند یا به طور گذرا (برای چند ثانیه) فعال می‌شوند، ولی بعد از اتصال به میکروب‌ها، آنتی‌بادی‌ها یا سلول‌های در حال مردن، به طور پایدار فعال می‌گردند. بنابراین فعال‌شدن کامل و در نتیجه اعمال بیولوژیک سیستم کمپلمان به سطوح سلولی میکروبی یا نواحی اتصال آنتی‌بادی‌ها به آنتی‌ژن‌ها محدود می‌گردد و هرگز در خون اتفاق نمی‌افتد.
- ***فعال شدن کمپلمان به وسیلهٔ پروتئین‌های تنظیمی که بر سطح سلول‌های طبیعی میزبان و نه بر سطح میکروب‌ها یافت می‌شوند، مهار می‌گردد.*** پروتئین‌های تنظیمی نوعی سازش سلول‌های طبیعی برای کاهش آسیب با واسطهٔ کمپلمان به سلول‌های میزبان هستند. به دلیل آن که میکروب‌ها این پروتئین‌های تنظیمی را ندارند، فعال شدن کمپلمان بر سطوح میکروبی اتفاق می‌افتد.

مسیرهای فعال‌شدن کمپلمان

سه مسیر فعال‌شدن کمپلمان عبارتند از مسیر کلاسیک (classic pathway) که به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های IgM و IgG اتصال یافته به آنتی‌ژن‌ها فعال می‌شود؛ مسیر آلترناتیو (alternative pathway) که بر روی سطوح سلولی میکروبی و در غیاب آنتی‌بادی فعال می‌گردد و مسیر لکتین (lectin pathway) که به وسیلهٔ لکتین‌های پلاسمایی که به کربوهیدرات‌های سطحی روی میکروبها متصل می‌شود فعال می‌شود (شکل ۶-۱۳). نام‌گذاری *کلاسیک* و *آلترناتیو* به این دلیل صورت گرفته که در ابتدا مسیر کلاسیک کشف و شناسایی شده است، ولی مسیر آلترناتیو از نظر فیلوژنی قدیمی‌تر می‌باشد. مسیرهای آلترناتیو و لکتین مکانیسم‌های اجرائی ایمنی ذاتی می‌باشند در حالی که مسیر کلاسیک یکی از مکانیسم‌های اصلی



شکل ۶-۱۳. مراحل اولیه فعال‌شدن کمپلمان از مسیرهای آلترناتیو، کلاسیک و لکتین. مسیر آلترناتیو با اتصال C3b به سطوح فعال‌کنندهٔ مختلف نظیر دیواره‌های سلولی میکروبی و مسیر کلاسیک با اتصال C1 به کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی و مسیر لکتین با اتصال یک لکتین پلاسمایی به میکروب‌ها، آغاز می‌گردد. C3b که تحت تأثیر مبدل C3 تولید می‌شود، به سطح سلول میکروبی یا آنتی‌بادی اتصال یافته و به عنوان جزئی از آنزیم تجزیه کنندهٔ C5 (مبدل C5) عمل می‌کند و باعث آغاز مراحل انتهایی فعال‌شدن کمپلمان می‌شود. مراحل انتهایی هر سه مسیر یکسان هستند (نشان‌داده نشده‌اند) و کمپلمان فعال‌شده به وسیلهٔ هر سه مسیر، اعمال مشابهی را انجام می‌دهد.

MASP, Mannose-binding lectin-associated serine protease

ایمنی هومورال آداپتیو به شمار می‌رود.

واقعهٔ اصلی در فعال‌شدن کمپلمان شامل پروتئولیز پروتئین C3 کمپلمان و تولید فرآورده‌های فعال از نظر بیولوژیکی می‌باشد و در مرحلهٔ بعد محصولی از C3 به

نام C3b به طور کووالان به سطوح سلولی میکروبی یا آنتی‌بادی اتصال یافته به آنتی‌ژن می‌چسبد (شکل ۶-۱۳ را ببینید). اگرچه مسیرهای فعال‌شدن کمپلمان در نحوهٔ آغازشدن تفاوت دارند، همهٔ آنها منجر به تجزیه‌شدن فراوان‌ترین پروتئین کمپلمان، C3، می‌شوند. فعال‌شدن کمپلمان موجب تولید یک کمپلکس پروتئولیتیک، به نام مبدل C3 (C3 convertase) می‌باشد که C3 را به دو جزء به نام‌های C3a و C3b می‌شکند، می‌شود؛ (به طور قراردادی، محصولات پروتئولیتیک هر یک از پروتئین‌های کمپلمان توسط پسوندهای حروف کوچک مشخص می‌شوند؛ a نشانهٔ فرآوردهٔ کوچکتر و b نشانهٔ فرآوردهٔ بزرگتر است؛ C2 به دلایل تاریخی، استثنا می‌باشد.). C3b به طور کووالان به سطوح سلولی میکروبی یا مولکول‌های آنتی‌بادی متصل به آنتی‌ژن، متصل می‌شود. تمام اعمال بیولوژیک کمپلمان وابسته به تجزیهٔ پروتئولیتیک C3 می‌باشند. برای نمونه، فعال‌شدن کمپلمان باعث تقویت فاگوسیتوز می‌شود زیرا C3b به طور کووالان به میکروب‌ها متصل می‌شود و فاگوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها) پذیرنده‌هایی برای C3b دارند. پپتیدهای حاصل از پروتئولیز C3 (و سایر پروتئین‌های کمپلمان) التهاب را تحریک می‌کنند.

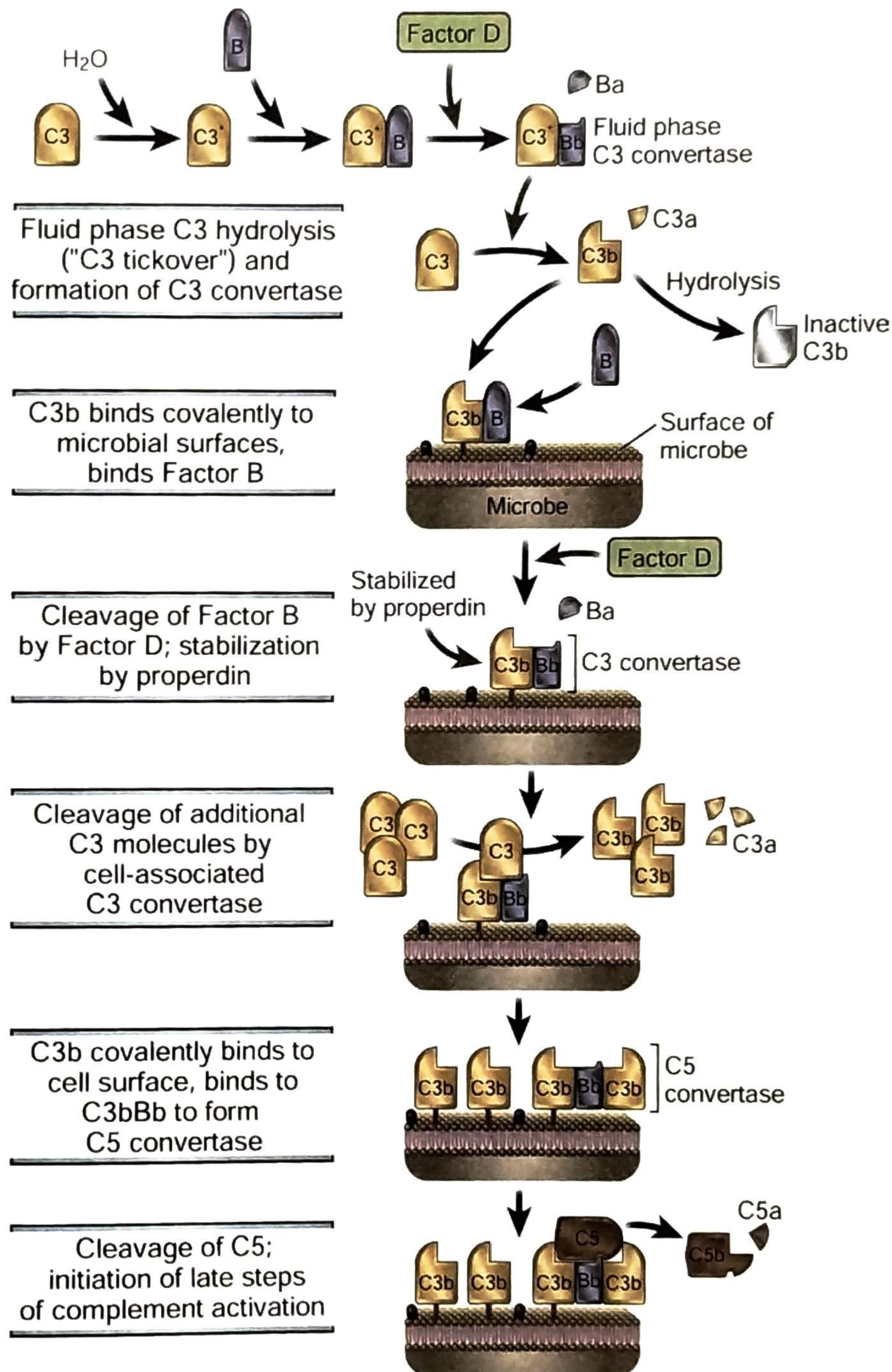
در هر سه مسیر فعال‌سازی کمپلمان، بعد از تولید C3b توسط مبدل C3، یک کمپلکس آنزیمی دوم به نام مبدل C5 (C5 convertase) شکل می‌گیرد، که C5 را به C5a و C5b می‌شکنند. مبدل C5 منجر به هر دو التهاب (از طریق تولید قطعهٔ C5a) و تشکیل منافذ در غشاهای اهداف میکروبی می‌گردد. مسیرهای فعال‌سازی کمپلمان در چگونگی تولید C3b متفاوت‌اند اما بعد از شکستن C5، یک سکانس مشترکی از واکنش‌ها را دنبال می‌کنند.

با این مقدمه، مسیرهای آلترناتیو، کلاسیک و لکتین را با جزئیات بیشتر شرح می‌دهیم.

مسیر آلترناتیو

مسیر آلترناتیو فعال‌شدن کمپلمان منجر به پروتئولیز C3 و اتصال پایدار فرآوردهٔ حاصل از تجزیهٔ آن یعنی C3b به سطوح میکروبی می‌گردد بدون این که نیازی به حضور آنتی‌بادی باشد (شکل ۷-۱۳ و جدول ۴-۱۳). در حالت طبیعی، C3 پلاسمایی به طور مداوم هیدرولیز می‌شود و سپس با سرعت اندک (۱٪ تا ۲٪ از کل C3 پلاسمایی در هر ساعت) تجزیه می‌شود تا C3b تولید کند، این روند C3 tickover نامیده می‌شود. این روند شامل فاکتورهای B و D هست که جلوتر توضیح داده می‌شود. پروتئین C3 حاوی یک پیوند تیواستر واکنش‌دهنده است که در یک ناحیه‌ای از پروتئین به نام دومین تیواستر پنهان شده است. هنگامی که C3 شکسته می‌شود، مولکول C3b متحمل یک تغییر عمده کنفورماسیونی می‌شود و دومین تیواستر تغییر می‌کند و دچار بیرون‌زدگی می‌شود (یک جابجایی بزرگ در حدود 85A°) تا پیوند تیواستر واکنش دهنده که قبلاً مخفی شده در معرض قرار گیرد. مقادیر کمی از C3b ممکن است به طور کووالان به سطوح سلولی نظیر میکروب‌ها متصل شود و این اتصال از طریق دومین تیواستر است که با گروه‌های آمینی یا هیدروکسیل پروتئین‌های سطحی سلول و یا پلی‌ساکاریدها واکنش می‌دهند تا پیوندهای آمید یا استر تشکیل دهند (شکل ۸-۱۳). اگر این پیوندها تشکیل نشوند، C3b در فاز مایع باقی می‌ماند و پیوند تیواستر واکنش دهنده آن در دسترس قرار گرفته و سریعاً هیدرولیز می‌شود و پروتئین غیرفعال می‌گردد. در نتیجه، فعال‌شدن بعدی کمپلمان در پلاسما اتفاق نمی‌افتد.

هنگامی که C3b پس از تجزیه دچار تغییر کنفورماسیونی می‌شود، یک جایگاه اتصال برای یک پروتئین پلاسمایی به نام **فاکتور B** ایجاد می‌شود. فاکتور B سپس به پروتئین C3b که به صورت کووالانی به سطح سلول اتصال یافته، متصل می‌شود. سپس فاکتور B متصل شده، توسط سرین پروتئاز پلاسمایی به نام **فاکتور D** تجزیه می‌شود تا قطعه کوچکی به نام Ba را آزاد نماید و قطعه بزرگتری به نام Bb را تولید نماید که به صورت متصل به C3b باقی می‌ماند. کمپلکس C3bBb، **مبدل C3 مسیر آلترناتیو** می‌باشد که مولکول‌های C3 بیشتری را تجزیه می‌کند و در نتیجه باعث به وجود آمدن یک سکانس تقویتی می‌گردد. حتی زمانی که C3b به وسیلهٔ مسیرهای کلاسیک یا لکتین تولید می‌شود، می‌تواند با Bb کمپلکس تشکیل دهد و این کمپلکس باعث شکستن تعداد بیشتری از مولکول‌های C3 می‌گردد. بنابراین، مبدل C3 مسیر آلترناتیو از طریق هر کدام از ۳ مسیر که آغاز شده باشد، باعث تقویت فعال‌شدن کمپلمان می‌شود. زمانی که C3 شکسته می‌شود و C3b



شکل ۷-۱۳. مسیر آلترناتیو فعال‌شدن کمپلمان. هیدرولیز خودبه‌خودی C3 پلاسمایی در روندی که C3 tickover نامیده می‌شود، منجر به شکل‌گیری مبدل C3 فاز مایع و تولید C3b می‌گردد. C3 هیدرولیز شدهٔ فعال، که به صورت C3 مشخص شده است، روی سطوح میکروبی قرار می‌گیرد، در آنجا به فاکتور B متصل می‌شود و مبدل C3 مسیر آلترناتیو را تشکیل می‌دهد. این مبدل (C3bBb)، C3 را می‌شکند و C3b بیشتری را تولید می‌کند که به سطح میکروبی می‌چسبد و در شکل‌گیری مبدل C5 شرکت می‌کند. مبدل C5، C3bBbC3b، برای تولید C5b، C5 را می‌شکند که مرحله آغازگر در مراحل انتهایی فعال‌شدن کمپلمان است.

جدول ۴-۱۳. پروتئین‌های مسیر آلترناتیو کمپلمان

پروتئین	ساختار	غلظت سرمی (μg/mL)	عملکرد
C3	۱۸۵kD (زیرواحد α: ۱۱۰kD و زیرواحد β: ۷۵kD)	۱۷۰۰-۱۴۰۰	C3b به سطح میکروب متصل می‌شود و در آنجا به عنوان یک اپسونین و جزئی از مبدل‌های C3 و C5 عمل می‌کند C3a التهاب را تحریک می‌کند (آنافیلاتوکسین)
فاکتور B	مونومر ۹۳kD	۴۰۰-۲۰۰	Bb یک سرین پروتئاز است و آنزیم فعال مبدل‌های C3 و C5 محسوب می‌شود
فاکتور D	مونومر ۲۵kD	۳-۱	سرین پروتئاز پلاسمایی است و فاکتور B را هنگامی که به C3b متصل است، می‌شکند.
پروپردین	از چهار زیرواحد ۵۶kD تشکیل یافته است	۳۵-۲۰	مبدل‌های C3 (C3bBb) موجود بر سطوح میکروبی را پایدار می‌کند

متصل به سلولها باقی می‌ماند، C3a آزاد می‌شود. این قطعه محلول فعالیت‌های بیولوژیک متعددی دارد و در قسمتهای بعدی فصل مورد بحث قرار خواهد گرفت.

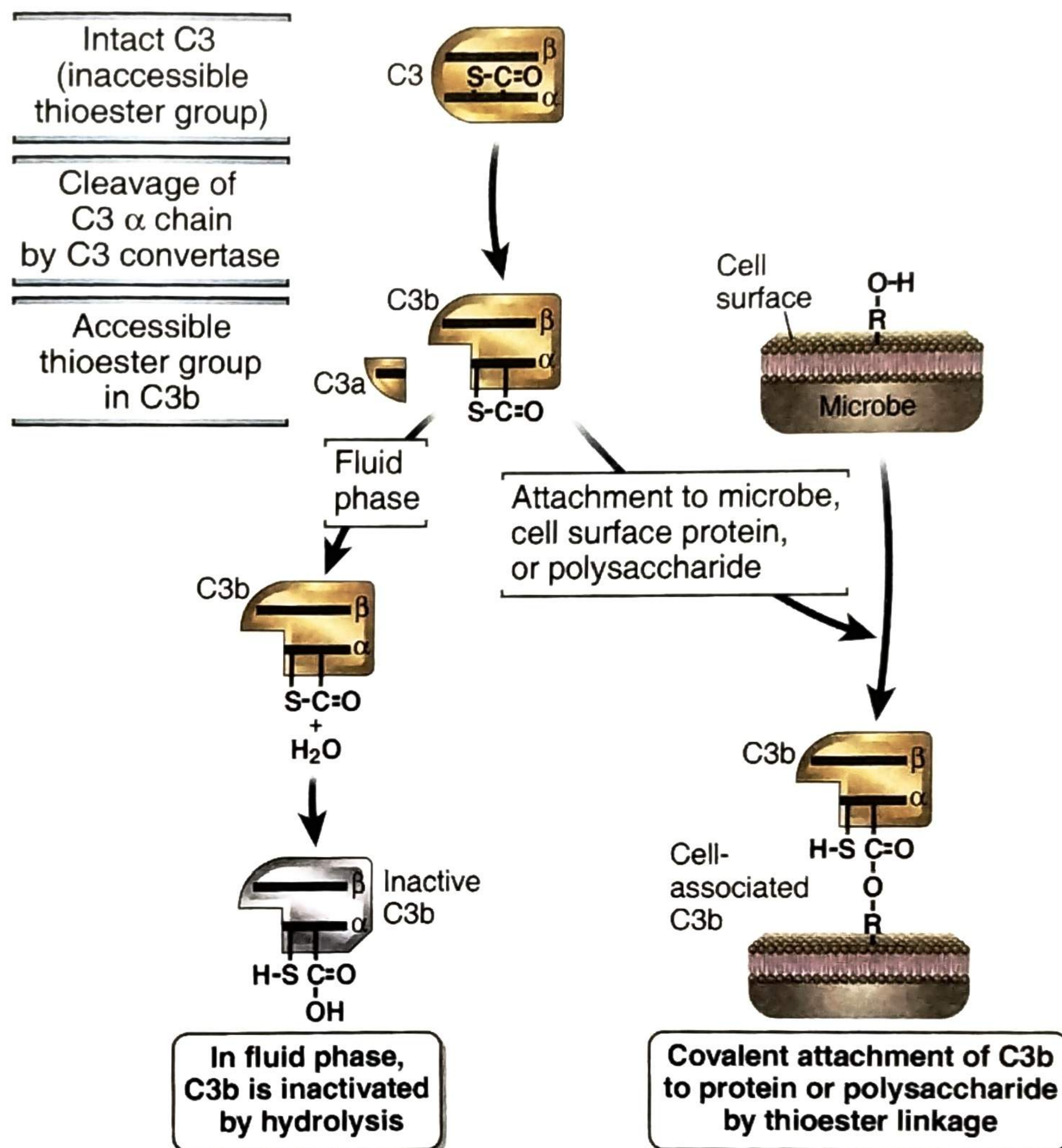
فعال‌شدن مسیر آلترناتیو به آسانی بر روی سطوح سلولی میکروبی اتفاق می‌افتد نه بر روی سلول‌های پستانداران. اگر کمپلکس C3bBb بر سطح سلول‌های پستانداران تشکیل شود، سریعاً تجزیه شده و واکنش بر اثر فعالیت پروتئین‌های تنظیمی متعددی که بر سطح این سلول‌ها وجود دارند، متوقف می‌شود (در قسمت‌های بعدی فصل شرح داده می‌شود). فقدان پروتئین‌های تنظیمی بر سطح سلول‌های میکروبی، امکان اتصال و فعال‌شدن مبدل C3 مسیر آلترناتیو را فراهم می‌آورد. علاوه بر این، پروتئین دیگر مسیر آلترناتیو به نام **پروپردین** (properdin) می‌تواند به کمپلکس C3bBb متصل شده و آن را پایدار نماید و اتصال پروپردین به سلول‌های میکروبی مطلوب‌تر از سلول‌های طبیعی میزبان می‌باشد.

تعدادی از مولکول‌های C3b تولیدشده توسط مبدل C3 مسیر آلترناتیو به خود مبدل متصل می‌شوند. این امر منجر به تشکیل یک کمپلکس حاوی یک واحد (moiety) Bb و دو مولکول C3b می‌شود که به عنوان **مبدل C5 مسیر آلترناتیو** (alternative pathways C5 convertase) عمل می‌کند و C5 را می‌شکند و مراحل انتهایی فعال‌سازی کمپلمان را آغاز می‌نماید.

مسیر کلاسیک

مسیر کلاسیک با اتصال پروتئین C1 کمپلمان به دومین‌های C_H2 مولکول‌های IgG یا دومین‌های C_H3 مولکول‌های IgM که به آنتی‌ژن اتصال یافته‌اند، آغاز می‌شود (شکل ۹-۱۳ و جدول ۵-۱۳). در بین آنتی‌بادی‌های IgG، IgG3 و IgG1 (در انسان‌ها) در مقایسه با سایر زیرکلاس‌ها، فعال‌کننده‌های مؤثر تر کمپلمان هستند. IgG2 مقداری توانایی در فعال‌سازی کمپلمان دارد، ولی IgG4 ندارد. C1 یک کمپلکس پروتئینی بزرگ و مولتی‌مر می‌باشد که از زیرواحدهای C1q، C1r و C1s تشکیل یافته است؛ C1q به آنتی‌بادی متصل می‌شود و C1r و C1s پروتئاز هستند. زیرواحد C1q از یک آرایش شعاعی چتر مانند متشکل از شش زنجیره ساخته شده است که هر یک از آنها دارای یک سر کروی هستند و از طریق بازوهای شبه کلاژن به یک ساقهٔ مرکزی اتصال می‌یابند (شکل ۱۰-۱۳). این هگزامر عمل شناسایی مولکول را انجام می‌دهد و به طور اختصاصی به نواحی Fc زنجیره‌های سنگین μ و برخی از انواع γ متصل می‌شود. همان‌طور که در فصل ۴ ذکر شد، C1q به پنتراکسین‌هایی نظیر پروتئین واکنشگر- C و پروتئین آمیلوئید سرمی متصل می‌شود و همچنین می‌تواند به اجسام آپوپتوزی نیز متصل گردد.

تنها آنتی‌بادی‌های متصل به آنتی‌ژن‌ها و نه آنتی‌بادی‌های آزاد در گردش می‌توانند فعالسازی مسیر کلاسیک را آغاز کنند. دلیل این امر آن است که هر مولکول

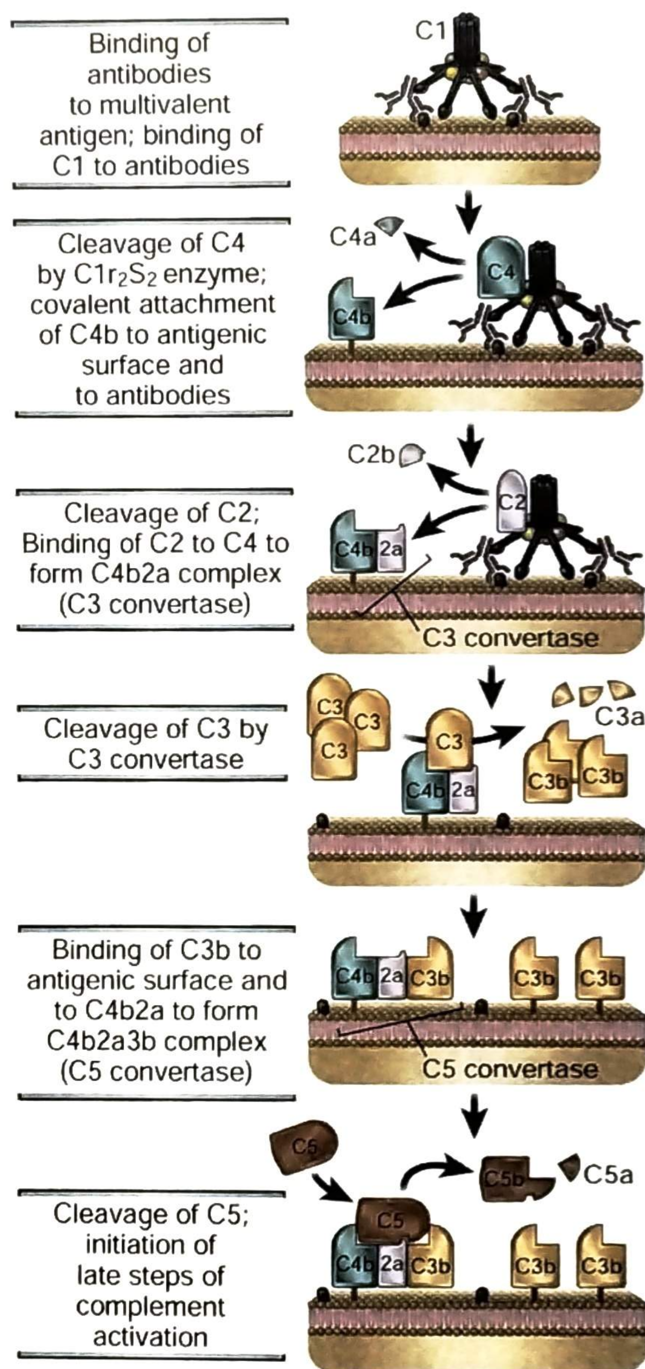


شکل ۸-۱۳. پیوندهای تیواستر داخلی در C3. شکستن پروتئولیتیک زنجیره‌های α در مبدل C3 باعث تبدیل آنها به شکل ناپایداری می‌گردد که پیوندهای تیواستر داخلی در آنها در دسترس قرار گرفته و مستعد حملهٔ نوکلئوفیلی به وسیلهٔ اتم‌های اکسیژن (همان طوری که نشان داده شده است) یا اتم‌های نیتروژن می‌باشند. نتیجهٔ این امر تشکیل پیوندهای کووالان با پروتئین‌ها یا کربوهیدرات‌ها بر سطوح سلول می‌باشد. C4 از نظر ساختاری به C3 شباهت دارد و دارای پیوند تیواستر مشابهی می‌باشد.

C1q باید حداقل به دو زنجیرهٔ سنگین Ig متصل شود تا فعال گردد و هر ناحیه Ig Fc دارای یک جایگاه اتصالی منفرد برای C1q می‌باشد. بنابراین برای شروع فعالسازی مسیر کلاسیک باید دو ناحیه Fc یا بیشتر در دسترس C1 قرار بگیرند. چون هر مولکول IgG تنها یک ناحیهٔ Fc دارد، مولکول‌های IgG متعددی قبل از این که بتوانند به C1q متصل شوند، باید در کنار یکدیگر قرار گیرند و چندین مولکول آنتی‌بادی IgG تنها زمانی کنار یکدیگر قرار می‌گیرند که به طور همزمان به اپی‌توپ‌های مشابهی از یک آنتی‌ژن چند ظرفیتی یا به چندین مولکول آنتی‌ژن بر سطح میکروب، سلول یا بافت اتصال یابند (شکل ۱۱-۱۳). با وجودی که IgM آزاد (گردشی) پنتامر است ولی به C1q متصل نمی‌شود، زیرا دومین‌های IgM CH3 آزاد، به ترتیبی قرار گرفته‌اند که در دسترس C1q قرار ندارند. اتصال IgM به یک آنتی‌ژن

موجب تغییر شکل فضایی آن می‌شود، به طوری که جایگاه‌های اتصال به C1q در دومین‌های CH3 در دسترس قرار می‌گیرند و C1q می‌تواند به آنها اتصال یابد. هر مولکول IgM به دلیل ساختمان پنتامری خود می‌تواند به چندین مولکول C1q متصل شود و در نتیجه IgM در مقایسه با IgG، کارایی بیشتری در اتصال به کمپلمان (ثابت کردن کمپلمان نیز نامیده می‌شود) دارد.

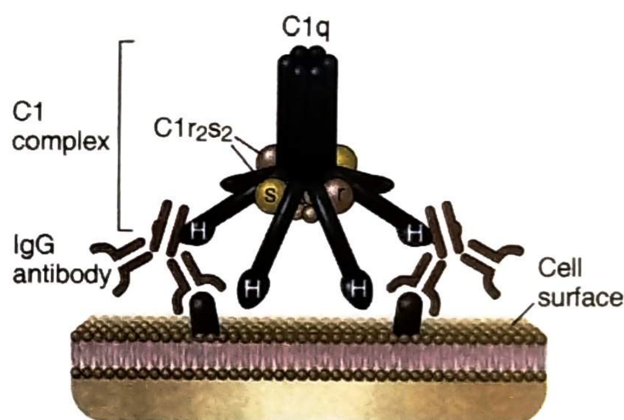
C1r و C1s سرین پروتئازهایی هستند که تترامری شامل دو مولکول از هر پروتئین را تشکیل می‌دهند. اتصال دو یا چند عدد از سرهای کروی C1q به نواحی Fc مولکول‌های IgG یا IgM موجب فعال‌شدن آنزیم C1r همراه آن می‌شود که C1s را شکسته و فعال می‌کند (شکل ۹-۱۳ را ببینید). C1s فعال‌شده، پروتئین بعدی آبشار یعنی C4 را شکسته و C4b را به‌وجود می‌آورد (قطعهٔ C4a کوچکتر آزاد می‌شود و اثرات بیولوژیکی دارد که بعداً توضیح داده می‌شود). C4 به C3 شباهت دارد و C4b نظیر C3b یک پیوند تیواستر داخلی دارد که با کمپلکس آنتی‌ژن - آنتی‌بادی یا سطح سلول مجاور که آنتی‌بادی به آن متصل شده است، پیوندهای کووالان آمیدی یا استری تشکیل می‌دهد. این اتصال C4b سبب می‌شود تا فعال‌شدن مسیر کلاسیک تنها بر سطح سلول یا کمپلکس ایمنی ادامه پیدا کند. پروتئین بعدی کمپلمان یعنی C2 به مولکولهای C4b متصل در سطح سلول می‌چسبد و به وسیلهٔ مولکول C1s مجاور شکسته می‌شود تا یک قطعهٔ C2b محلول با اهمیت ناشناخته و یک قطعهٔ C2a بزرگتر را به وجود آورد که بر سطح سلول و در تماس فیزیکی با C4b باقی می‌ماند. کمپلکس C4b2a حاصل شده، مبدل C3 (C3 convertase) مسیر کلاسیک می‌باشد و قدرت اتصال و شکستن پروتئولیتیکی C3 را دارد. اتصال این کمپلکس آنزیمی به C3 از طریق جزء C4b و پروتئولیز به وسیلهٔ جزء C2a کاتالیز می‌شود. شکستن C3 باعث می‌شود تا قطعهٔ کوچک C3a جدا شود و C3b می‌تواند با سطوح سلولی یا مولکول‌های آنتی‌بادی در محل آغاز فعال‌شدن کمپلمان پیوندهای کووالان تشکیل دهد. همان‌طور که پیشتر اشاره شد، زمانی که C3b تثبیت گردید، می‌تواند به فاکتور B اتصال یابد و مبدل C3 بیشتری را از طریق مسیر آلترناتیو تولید کند. نتیجهٔ نهایی مراحل آنزیمی متعدد و تقویتی آن است که میلیون‌ها مولکول C3b ممکن



شکل ۹-۱۳. مسیر کلاسیک فعال‌شدن کمپلمان. کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی که فعال‌کنندهٔ مسیر کلاسیک هستند، ممکن است محلول بوده یا بر سطح سلول‌ها ثابت شده باشند (نشان داده شده است) یا در فضاهای خارج سلولی رسوب یافته باشند. مسیر کلاسیک با اتصال C1 به مولکول‌های آنتی‌بادی چسبیده به آنتی‌ژن آغاز می‌شود و منجر به تولید مبدل‌های C3 و C5 متصل در همان سطوحی می‌گردد که آنتی‌بادی رسوب یافته است. مبدل C5، C5 را می‌شکنند تا سبب آغاز مراحل انتهائی فعال‌شدن کمپلمان گردد.

جدول ۵-۱۳. پروتئین‌های مسیر کلاسیک کمپلمان

پروتئین	ساختار	غلظت سرمی (µg/mL)	عملکرد
$C1(C1qr_2s_2)$	۷۵۰kD		مسیر کلاسیک را آغاز می‌کند
C1q	۴۶۰kD؛ هگزامری از سه جفت زنجیره (۲۲، ۲۳ و ۲۴kD)	۱۵۰-۵۰	به ناحیهٔ Fc آنتی‌بادی اتصال یافته به آنتی‌ژن، به سلول‌های آپوپتوتیک، و به سطوح کاتیونیک متصل می‌شود.
C1r	دایمر ۸۵kD	۵۰	سرین پروتئاز است که C1s را می‌شکند تا آن را به پروتئاز فعال تبدیل کند
C1s	دایمر ۸۵kD	۵۰	سرین پروتئاز، C4 و C2 را می‌شکند
C4	۲۱۰kD، تریمری از زنجیره‌های ۳۳kD و ۷۵ و ۹۷	۶۰۰-۳۰۰	C4b به طور کووالان به سطح میکروب یا سلولی که آنتی‌بادی به آن اتصال یافته متصل می‌شود و کمپلمان فعال می‌شود. C4b به C2 متصل می‌شود تا توسط C1s شکسته شود C4a التهاب را تحریک می‌کند (آنافیلاتوکسین)
C2	مونومر ۱۰۲kD	۲۰	C2a یک سرین پروتئاز است و به عنوان آنزیم فعال مبدلهای C3 و C5 عمل می‌کند تا C3 و C5 را بشکنند
C3	جدول ۴-۱۳ را ببینید		



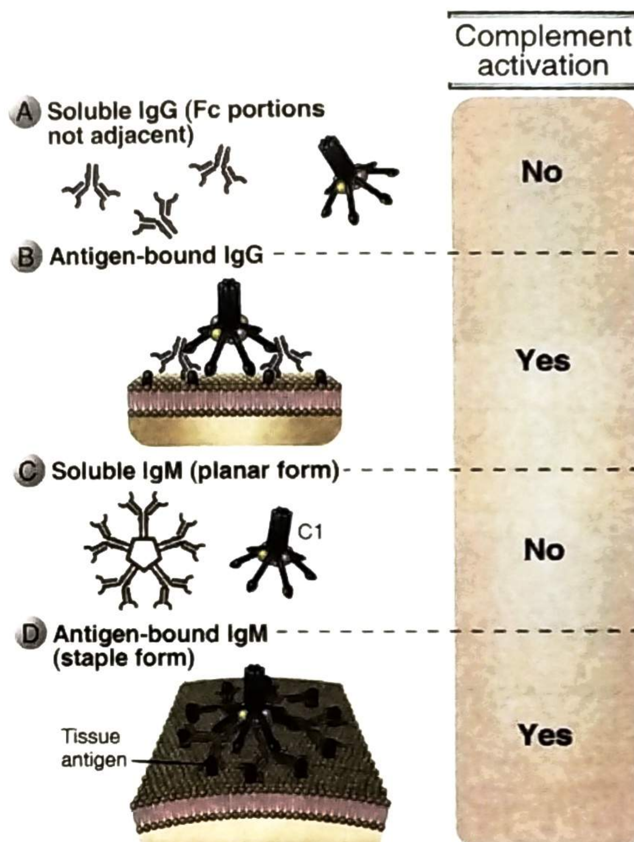
شکل ۱۰-۱۳. ساختمان C1. C1q از شش زیرواحد مشابه تشکیل‌شده و طوری قرار گرفته‌اند که یک هستهٔ مرکزی و بازوهای متقارنی را که به صورت شعاعی از آن خارج شده‌اند، به وجود می‌آورند. سرهای کروی در انتهای هر بازو که با H نشان داده شده‌اند، نواحی تماس با بخش‌های Fc آنتی‌بادی‌ها (IgG، در این مثال) می‌باشند. C1r و C1s تترامری تشکیل می‌دهند که از دو مولکول C1r و دو مولکول C1s ساخته شده است. انتهاهای C1r و C1s حاوی دومین‌های کاتالیتیک این پروتئین‌ها هستند. یک تترامر $C1r_2s_2$ طوری دور بازوهای شعاعی کمپلکس C1q می‌پیچد که دومین‌های کاتالیتیک C1r و C1s را در مجاورت هم قرار می‌دهد.

است در عرض چند دقیقه بر سطح سلولی که کمپلمان در آنجا فعال شده است رسوب کنند. مراحل کلیدی اولیه در مسیرهای آلترناتیو و کلاسیک شبیه هم هستند: C3 مسیر آلترناتیو به C4 مسیر کلاسیک و فاکتور B به C2 شباهت دارند.

تعدادی از مولکول‌های C3b تولیدشده به وسیلهٔ مبدل C3 مسیر کلاسیک، به مبدل متصل شده (نظیر مسیر آلترناتیو) و کمپلکس C4b2a3b را به وجود می‌آورند. این کمپلکس به عنوان مبدل C5 مسیر کلاسیک عمل می‌کند که C5 را می‌شکند و باعث آغاز مراحل انتهایی فعال‌شدن کمپلمان می‌گردد.

مسیر لکتین

فعال‌شدن کمپلمان از مسیر لکتین به وسیله اتصال پلی‌ساکاریدهای میکروبی به لکتین‌های در حال گردش نظیر لکتین متصل‌شونده به مانوز (Mannose binding lectin [MBL]) پلاسمایی و یا به فیکولین‌ها آغاز می‌شود (جدول ۶-۱۳). این لکتین‌های محلول پروتئین‌های شبه کلاژن هستند و از نظر ساختاری شبیه C1q می‌باشند (شکل ۱۳-۴ را ببینید). MBL، L-فیکولین و H-فیکولین، پروتئین‌های پلاسمایی می‌باشند؛ M-فیکولین عمدتاً توسط



شکل ۱۱-۱۳. اتصال C1 به نواحی Fc ایمونوگلبولین‌های M و G. برای آغاز آبشار کمپلمان، C1 باید به دو یا چند ناحیهٔ Fc متصل شود. مولکول‌های IgG محلول C1 را فعال نمی‌کنند چون هر IgG تنها یک ناحیهٔ Fc دارد **(A)**، ولی بعد از اتصال به آنتی‌ژن‌های سطحی سلول، نواحی Fc مولکول‌های IgG مجاور می‌توانند به C1 متصل شده و آن را فعال کنند **(B)**. نواحی Fc مولکول‌های IgM پنتامر محلول، در دسترس C1 قرار ندارند **(C)**. بعد از این که IgM به آنتی‌ژن‌های چسبیده به غشا متصل می‌شود، دستخوش تغییر شکلی می‌گردد که امکان اتصال و فعال شدن C1 را فراهم می‌کند **(D)**.

ماکروفاژهای فعال شده در بافت ترشح می‌شود. MBL یکی از اعضاء خانوادهٔ کالکتین می‌باشد که دارای یک دومین شبه کلاژن در N ـ ترمینال و یک دومین شناسایی کنندهٔ کربوهیدرات در C ـ ترمینال (لکتین) می‌باشد و بنابراین عضوی از خانواده کالکتین از آگلوتینین‌های سرم می‌باشد. فیکولین‌ها دارای یک ساختار مشابه با دومین شبه کلاژن در N ـ ترمینال و دومین شبه فیبرینوژن در ناحیه C ـ ترمینال خود هستند. دومین‌های شبه کلاژن در پیوستگی ساختارهای مارپیچی سه‌تایی پایه کمک می‌نماید که باعث تشکیل الیگومرهای رده بالاتر می‌شود. MBL به واحدهای مانوز در پلی‌ساکاریدها متصل می‌شود، و دومین شبه فیبرینوژن فیکولین به گلیکان‌های حاوی Nـ استیل گلوکز آمین متصل می‌گردد. این پلی‌ساکاریدها و گلیکان‌ها در باکتری‌ها و قارچ‌ها فراوان هستند. هر دو MBL و فیکولین‌ها با سرین پروتئازهای همراه MBL (MBL-associated serine proteases [MASPs]) نظیر MASP1، MASP2، و MASP3 همراه است (جدول ۶-۱۳ را ببینید). MASPها از لحاظ ساختاری شبیه پروتئازهای C1r و C1s می‌باشند و عملکرد مشابهی انجام می‌دهند که شکستن C4 و C2 نامیده می‌شوند، تا مسیر کمپلمان را فعال نمایند. مولتی‌مرهای MBL با MASP1 و MASP2 (یا با MASP3 و MASP2) همراه می‌شوند و MASP2 پروتئازی است که C4 و C2 را می‌شکنند. وقایع بعدی در این مسیر مشابه وقایعی است که در مسیر کلاسیک رخ می‌دهد.

مراحل انتهایی فعال‌شدن کمپلمان

مبدل‌های C5 حاصل از مسیر آلترناتیو، کلاسیک یا لکتین، فعال‌شدن اجزاء انتهائی سیستم کمپلمان را آغاز نموده و موجب تشکیل کمپلکس حمله به غشا (membrane attack complex [MAC]) می‌شوند که موجب نابودی سلول‌ها می‌گردد (شکل ۱۲-۱۳ و جدول ۷-۱۳). مبدل‌های C5، C5 را می‌شکنند به طوری که قطعهٔ کوچک C5a آزاد می‌شود و قطعهٔ دو زنجیره‌ای C5b (شامل یک زنجیرهٔ α و یک زنجیرهٔ β) به C6 پلاسمایی متصل می‌شود. C6 متحمل یک تغییر کنفورماسیونی می‌شود، و سپس کمپلکس C5b-C6 از طریق هر دو برهمکنش‌های یونی و هیدروفوبی به غشای سلولی متصل می‌شود. C5a اثرات بیولوژیک قوی بر سلول‌های مختلف دارد که بعداً شرح داده خواهند شد. سپس C7 پلاسما به زنجیرهٔ α از C5b متصل می‌شود و کمپلکس C5b-C6-C7 (C5b-7) را تشکیل می‌دهد. C7 اتصال یافته متحمل یک انتقال آمفی‌فیلیک (amphiphilic transition) شده و در غشا نفوذ می‌کند، که این می‌تواند منجر به آزادسازی مقداری میسل‌های فسفولیپیدی از غشا گردد ولی منافذ کامل ایجاد نمی‌کند. پروتئین C8 تریمری متشکل از سه زنجیره مجزا است، یکی

جدول ۶-۱۳. پروتئین‌های مسیر لکتین کمپلمان

پروتئین	ساختار	غلظت سرمی (μg/mL)	عملکرد
لکتین متصل شونده به مانوز	تریمر مارپیچی از زنجیره‌های ۳۲KD؛ دایمرها تا هگزامرهایی از این هلیکس سه‌تایی	۸-۱	ـ آگلوتینین، اپسونین، فیکس‌کنندهٔ کمپلمان
M ـ فیکولین (فیکولین ـ ۱)	تریمر مارپیچی از زنجیره‌های ۳۴KD؛ یک تترامر از این هلیکس سه‌تایی	غیرقابل سنجش	ـ آگلوتینین، اپسونین، فیکس‌کنندهٔ کمپلمان
L ـ فیکولین (فیکولین ـ ۲)	تریمر مارپیچی از زنجیره‌های ۳۴KD؛ یک تترامر از این هلیکس سه‌تایی	۷-۱	ـ آگلوتینین، اپسونین، فیکس‌کننده کمپلمان
H ـ فیکولین (فیکولین ـ ۳)	تریمر مارپیچی از زنجیره‌های ۳۴KD؛ یک تترامر از این هلیکس سه‌تایی	۸۳-۶	ـ آگلوتینین، اپسونین، فیکس کننده کمپلمان
MASP1	هومودایمر ۹۰KD؛ همسان با C1r/C1s	۱۳-۲	ـ تشکیل کمپلکس با MASP2 و کولکتین‌ها یا فیکولین‌ها و فعال‌کردن MASP3
MASP2	هومودایمر ۱۱۰KD؛ همسان با C1r/C1s	۱۳-۲	ـ تشکیل کمپلکس با لکتین‌ها به خصوص فیکولین ـ ۳
MASP3	هومودایمر ۷۶KD؛ همسان با C1r/C1s	۱-۰/۰۲	ـ با کولکتین‌ها یا فیکولین‌ها و MASP1 همراه می‌شوند و C4 را می‌شکنند.

غلظت‌های سرمی گزارش شده، برای برخی از این پروتئین‌ها برآورد تقریبی می‌باشد.

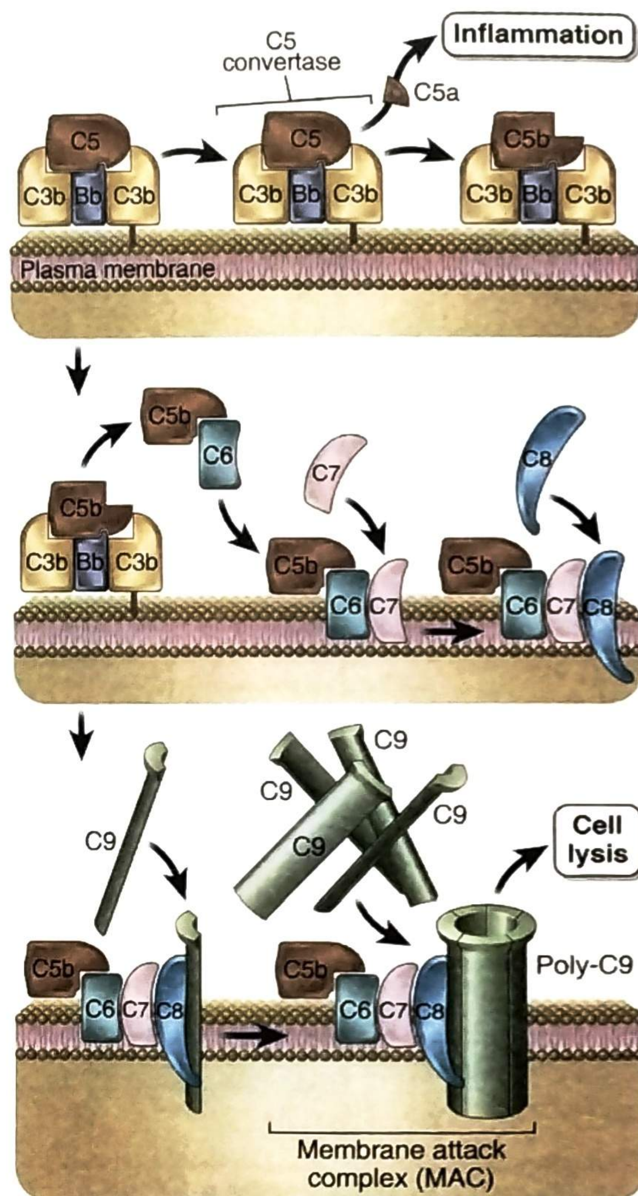
MASP, mannose-binding receptor-associated serine protease

جدول ۷-۱۳. پروتئین‌های مراحل انتهایی فعال‌شدن کمپلمان

پروتئین	ساختمان	غلظت سرمی (μg/mL)	عملکرد
C5	دایمر ۱۹۰kD متشکل از زنجیره‌های ۷۵kD و ۱۱۵	۸۰	C5b تشکیل MAC را آغاز می‌کند C5a بروز التهاب را تحریک می‌کند (آنافیلاتوکسین)
C6	مونومر ۱۱۰kD	۴۵	جزئی از MAC: به C5b متصل می‌شود و C7 را می‌پذیرد
C7	مونومر ۱۰۰kD	۹۰	جزئی از MAC: به C5b,6 متصل می‌شود و در غشاهای چربی فرو می‌رود
C8	تریمر ۱۵۵kD متشکل از زنجیره‌های ۶۴، ۶۴ و ۲۲kD	۶۰	جزئی از MAC: به C5b,6,7 متصل می‌شود و سبب آغاز اتصال و پلیمریزه‌شدن C9 می‌گردد
C9	مونومر ۷۹kD	۶۰	جزئی از MAC: به C5b,6,7,8 متصل شده و پلیمریزه می‌شود تا حفرات غشائی ایجاد کند

MAC, membrane attack complex

از آنها به جزء C5b از کمپلکس C5b-7 متصل می‌شود و با یک زنجیر دوم هترودایمر کووالانتی را شکل می‌دهد؛ زنجیره سوم داخل لیپید دو لایه غشاء فرو می‌رود. این کمپلکس C5b,6,7,8 پایدار وارد شده (C5b-8) منافذ ناپایداری تشکیل می‌دهد که قطرشان از ۰/۴ تا ۳nm متفاوت است، و تعداد زیادی از این کمپلکس‌های C5b-8 می‌توانند سلول‌ها را لیز کنند. تشکیل MAC کاملاً فعال، با اتصال C9 یعنی آخرین جزء آبشار کمپلمان به کمپلکس C5b-8 صورت می‌پذیرد. C9 یک پروتئین سرمی است که در محل اتصال C5b-8 پلیمریزه می‌شود تا منافذی را در غشاهای پلاسمائی به وجود آورد. که از کمپلکس‌های C5b-9 که حاوی C5b، C6، C7، C8 و مولکول‌های زیادی از C9 هستند، ساخته شده‌اند. این منافذ تقریباً ۲۰nm قطر خارجی، ۱ تا ۱۱nm قطر داخلی، ارتفاع تقریباً ۱۵nm دارند، و کانال‌هایی را تشکیل می‌دهند که به آب و یون‌ها اجازهٔ حرکت آزادانه را می‌دهند. اندازهٔ کانال براساس تعداد مولکول‌های C9 در کمپلکس C5b-9 متفاوت است. کمپلکس‌های لوله‌ای متشکل از C9 به تنهایی نیز ممکن است تشکیل شوند. ورود آب سبب تورم اسموتیک و تخریب سلول‌هائی می‌گردد که MAC بر سطح آنها تشکیل شده است. منافذ ایجادشده توسط C9 پلیمریزه شده، شبیه منافذ غشائی ایجادشده به وسیلهٔ پرفورین هستند. پرفورین پروتئین گرانولی سایتولیتیکی است که در لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک و سلول‌های NK یافت می‌شود (فصل ۱۱ را ببینید) و C9 از نظر ساختمانی به پرفورین شباهت دارد.



شکل ۱۲-۱۳. مراحل انتهایی فعال‌شدن کمپلمان و تشکیل کمپلکس حمله به غشا. مبدل C5 اتصال یافته به سلول، C5 را شکسته و C5b را به وجود می‌آورد که به مبدل متصل می‌شود. C5b به ترتیب به C6 و C7 متصل شده و کمپلکس C5b,6,7 در غشای پلاسمایی فرو می‌رود و به دنبال آن C8 به کمپلکس اضافه می‌شود که منافذ ناپایدار ایجاد می‌کند، اتفاق می‌افتد. کمپلکس C5b-8 به وسیلهٔ C9 منفذ ایجاد می‌کند، و این کمپلکس موجب القا هموالیگومریزه‌شدن C9 می‌گردد. ۱۵ مولکول C9 ممکن است برای تشکیل کمپلکس حمله به غشا (MAC) پلیمریزه شوند، که منافذی را در غشا به وجود آورده و سبب لیز سلول می‌شود. C5a آزادشده بر اثر پروتئولیز C5، بروز التهاب را تحریک می‌کند.

پذیرنده‌های پروتئین‌های کمپلمان

بسیاری از فعالیت‌های بیولوژیک سیستم کمپلمان از طریق اتصال قطعات کمپلمان به پذیرنده‌های غشائی انجام می‌گیرند که بر سطح انواع مختلف سلول‌ها بارز می‌شوند. شناخته‌شده‌ترین این پذیرنده‌ها برای قطعات C3 اختصاصی هستند که در این قسمت توضیح داده می‌شوند (جدول ۸-۱۳).

- ***پذیرندهٔ کمپلمان نوع ۱ (CR1 یا CD35) به طور عمده باعث تقویت فاگوسیتوز ذرات پوشیده شده با C3b و C4b و پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی از گردش خون می‌شود.*** CR1 یک پذیرندهٔ با میل

جدول ۸-۱۳. پذیرنده‌های موجود برای قطعات C3

پذیرنده	ساختمان	لیگاندها	انتشار سلولی	عملکرد
پذیرندهٔ کمپلمان نوع ۱ (CR1، CD35)	۱۶۰-۲۵۰kD؛ CCPRهای متعدد	C3b>C4b>iC3b	فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، نوتروفیل‌ها، سلولهای B و T، گلبول‌های قرمز، ائوزینوفیل‌ها، FDCها	- فاگوسیتوز - پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی - با عمل‌کردن بعنوان کوفاکتور برای تجزیهٔ C3b، C4b سبب افزایش تجزیه مبدلهای C3 می‌شود
پذیرندهٔ کمپلمان نوع ۲ (CR2، CD21)	۱۴۵kD، CCPRهای متعدد	C3d,C3dg>iC3b	لنفوسیتهای B، FDCها، اپی‌تلیوم نازوفارنکس	ـ کمک‌پذیرنده برای فعال‌شدن سلول B ـ به دام‌انداختن آنتی‌ژنها در مراکز زایگر ـ پذیرنده برای EBV
پذیرندهٔ کمپلمان نوع ۳ (CR3، Mac-1، CD11b/CD18)	اینتگرین با زنجیرهٔ α ۱۶۵kD و زنجیرهٔ β_2 ۹۵kD	iC3b، ICAM-1؛ به میکروب‌ها نیز متصل می‌شود	فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، نوتروفیل‌ها، سلول‌های NK	ـ فاگوسیتوز ـ چسبیدن لکوسیت‌ها به اندوتلیوم (از طریق ICAM-1)
پذیرندهٔ کمپلمان نوع ۴ (CR4، p150, 95، CD11c/ CD18)	اینتگرین با زنجیرهٔ α ۱۵۰kD و زنجیرهٔ β_2 ۹۵kD	iC3b	فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، نوتروفیل‌ها، سلول‌های NK	ـ فاگوسیتوز ـ چسبندگی سلولی؟

CCPRS, complement control protein repeats; EBV, Epstein-Barr virus; FDCS, follicular dendritic cells; ICAM-1, interacellular adhesion molecule 1; MAC, membrane attack complex; NK, natural killer.

پیوندی بالا برای C3b و C4b می‌باشد. این پذیرنده به طور عمده بر سطح سلول‌های مشتق از مغز استخوان نظیر گلبول‌های قرمز، نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، ائوزینوفیل‌ها و لنفوسیت‌های T و B بروز می‌کند؛ هم چنین بر سطح سلول‌های دندریتیک فولیکولار (FDCs) در فولیکول‌های اندام‌های لنفاوی ثانویه نیز یافت می‌شود. فاگوسیت‌ها از طریق این پذیرنده به ذرات اپسونیزه شده با C3b یا C4b اتصال یافته و آنها را به درون خود انتقال می‌دهند. اتصال ذرات پوشیده شده با C3b یا C4b به CR1 سیگنال‌هائی را انتقال می‌دهد که مکانیسم‌های میکروب‌کشی فاگوسیتها را فعال می‌کنند، به ویژه اگر پذیرندهٔ Fcγ نیز به طور همزمان توسط ذرات پوشیده شده از آنتی‌بادی اشغال شود. CR1 موجود بر سطح گلبول‌های قرمز به C3b و C4b موجود در کمپلکس‌های ایمنی در حال گردش متصل شده و آنها را به کبد و طحال انتقال می‌دهد. در اینجا، کمپلکس‌های ایمنی به وسیلهٔ فاگوسیت‌ها از سطح گلبول‌های قرمز برداشته می‌شوند و گلبول‌های قرمز به گردش خود ادامه می‌دهند. CR1 همچنین به عنوان تنظیم‌کنندهٔ فعال‌شدن کمپلمان عمل می‌کند (قسمت بعدی را ببینید).

- ***پذیرندهٔ کمپلمان نوع ۲ (CR2 یا CD21) عملکرد خود را با تحریک پاسخ‌های ایمنی هومورال از طریق افزایش فعال‌شدن سلول‌های B به وسیله آنتی‌ژن و نیز افزایش به دام‌انداختن کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی در مراکز زایگر انجام می‌دهد.*** CR2 بر سطح لنفوسیت‌های B، FDCها و تعدادی از سلول‌های اپی‌تلیال یافت می‌شود. این پذیرنده به طور

جدول ۹-۱۳. تنظیم‌کننده‌های فعال‌شدن کمپلمان

پذیرنده	ساختمان	انتشار	واکنش‌دهی با	عملکرد
مهارکنندهٔ C1 (C1 INH)	۱۰۴kD	پروتئین پلاسمایی؛ غلظت: ۲۰۰μg/mL	C1r ،C1s	مهارکنندهٔ سرین پروتئاز؛ بـه C1r و C1s متصل می‌شود و آنـها را از C1q جدا می‌کند
فاکتور I	دایمر ۸۸kD متشکل از زیرواحدهای ۳۸kD و ۵۰	پروتئین پلاسمایی؛ غلظت: ۳۵μg/mL	C3b و C4b	سـرین پـروتئاز؛ بـا اسـتفاده از فاکتور H، MCP، C4BP یا CR1 به عنوان کوفاکتور، باعث شکستن C3b و C4b می‌شود
فاکتور H	۱۵۰kD؛ CCPRهای متعدد	پروتئین پلاسمایی؛ غلظت: ۴۸۰μg/mL	C3b	به C3b متصل می‌شود و جایگزین Bb می‌شود. کوفاکتور برای شکستن C3b تـوسط فاکتور I
پروتئین اتصالی C4 (C4BP)	۵۷۰kD؛ CCPRهای متعدد	پروتئین پلاسمایی؛ غلظت: ۳۰۰μg/mL	C4b	به C4b متصل می‌شود و جایگزین C2 می‌شود. کوفاکتور برای شکستن C4b تـوسط فاکتور I
کوفاکتور غشایی برای پروتئین (CD46، MCP)	۴۵-۷۰kD؛ چهار CCPR	لکوسیت‌ها، سلولهای اپی‌تلیال، سلولهای اندوتلیال	C3b و C4b	کوفاکتور برای شکستن C3b و C4b توسط فاکتور I
فاکتور تسریع‌کنندهٔ نابودی (DAF)	۷۰kD؛ اتصال‌یافته با GPI، چهار CCPR	سلولهای خونی، سلولهای اندوتلیال، سلولهای اپی‌تلیال	C4b2a و C3bBb	باعث جداشدن C2b از C4b و Bb از C3b می‌شود (تجزیهٔ مبدل‌های C3)
CD59	۱۸kD؛ اتصال‌یافته با GPI	سلولهای خونی، سلولهای اندوتلیال، سلولهای اپی‌تلیال	C7 و C8	جـلوی اتـصال C9 را مـی‌گیرد و از تشکیل MAC جلوگیری می‌کند

CCPR, complement control protein repeats; GPI, glycophosphatidylinositol; MAC, membrane attack complex

اختصاصی به فرآورده‌های حاصل از شکستن C3b بـه نام‌های C3d، C3dg و iC3b (i یعنی غیرفعال)، اتصال می‌یابد که محصولات حاصل از پروتئولیز C3b تـوسط فاکتور I می‌باشند (بعداً بحث می‌شوند). CR2 در سطح سلول‌های B، به صورت بخشی از یک کـمپلکس سه مولکولی بـروز مـی‌کند کـه شـامل دو پـروتئین مـتصل غـیرکووالان دیگـر بـه نـام‌های CD19 و CD81 (target of antiproliferative antibody-1 یـا TAPA-1) می‌باشد. این کمپلکس سیگنال‌هایی را به سلول‌های B ارسال می‌کند که پاسخ‌های سلول‌های B به آنتی‌ژن را افزایش می‌دهند (شکل ۲۰-۷ را ببینید). در مراکز زایگر، CR2 موجود بر سطح FDCها سبب به دام افتادن کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی پوشیده شده از iC3b و C3dg می‌شود. اعمال کمپلمان در فعال‌شدن سلول‌های B در قسمت‌های بعدی مورد بحث قرار می‌گیرند.

- ***پذیرندهٔ کمپلمان نوع ۳ که (CD11b CD18, Mac-1 CR3) نیز نامیده می‌شود، اینتگرینی است که به عنوان پذیرنده برای قطعهٔ iC3b عمل می‌کند که بر اثر پروتئولیز C3b به وجود می‌آید.*** Mac-1 بر سطح نوتروفیل‌ها، فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای، ماست‌سل‌ها و سلول‌های NK یافت می‌شود. این عضو خانوادهٔ

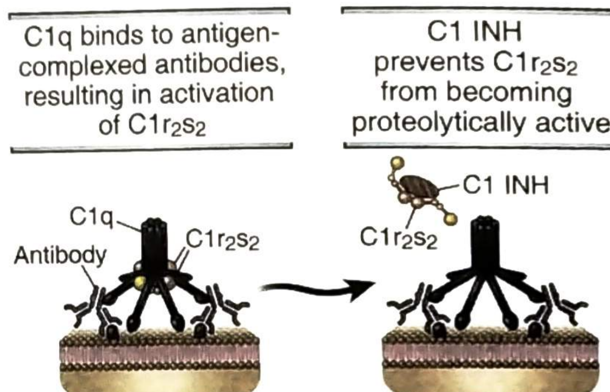
اینتگرین (فصل ۳ را ببینید) از یک زنجیرهٔ α (CD11b) که به طور غیرکووالان به زنجیرهٔ β (CD18) اتصال یافته، تشکیل شده است، زنجیرهٔ β با زنجیره‌های β دو مولکول اینتگرین بسیار مرتبط دیگر به نام‌های آنتی‌ژن وابسته به عملکرد لکوسیتی ـ ۱ (leukocyte function-associated antigen -1 [LFA-1]) و p150,95 (CR4) مشابه می‌باشد. Mac-1 موجود بر سطح نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها فاگوسیتوز میکروب‌های اپسونیزه‌شده با iC3b را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، Mac-1 احتمالاً باکتریها را مستقیماً جهت فاگوسیتوز شناسایی می‌کند و برای این منظور به تعدادی از مولکولهای میکروبی ناشناخته متصل می‌شود (فصل ۴ را ببینید). همچنین Mac-1 حتی بدون فعال‌شدن کمپلمان، از طریق اتصال به مولکول چسبندگی بین سلولی ـ ۱ (intercellular adhesion molecule-1 [ICAM-1]) موجود بر روی سلول‌های اندوتلیال، باعث چسبندگی محکم لکوسیت‌ها به اندوتلیوم می‌شود. این اتصال، باعث فراخوانی لکوسیت‌ها به محل‌های عفونت و آسیب بافتی می‌گردد (فصل ۳ را ببینید).

- ***پذیرنده کمپلمان نوع ۴ (CR4، 95 و p150، اینتگرین دیگری با زنجیرهٔ α (CD11c/CD18) متفاوت (CD11c) و همان زنجیرهٔ β موجود در Mac-1 می‌باشد.*** این پذیرنده نیز به iC3b، متصل می‌شود و احتمالاً عملکرد آن مشابه Mac-1 می‌باشد. CD11c نیز به فراوانی بر سطح DCها یافت می‌شود و به عنوانی شاخصی برای این نوع سلول به کار می‌رود.
- ***پذیرنده کمپلمان خانواده ایمونوگلبولین (complement receptor of immunoglobulin family [CRIg]) بر سطح ماکروفاژهای کبد که سلول‌های کوپفر نامیده می‌شوند بارز می‌شود.*** CRIg یک پروتئین غشایی اینتگرال با یک ناحیه خارج سلولی متشکل از دومین‌های Ig است. این پذیرنده به قطعات C3b و iC3b کمپلمان متصل می‌شود و در پاکسازی باکتری‌های اپسونیزه شده و سایر پاتوژن‌های واردشده از راه خون نقش دارد.

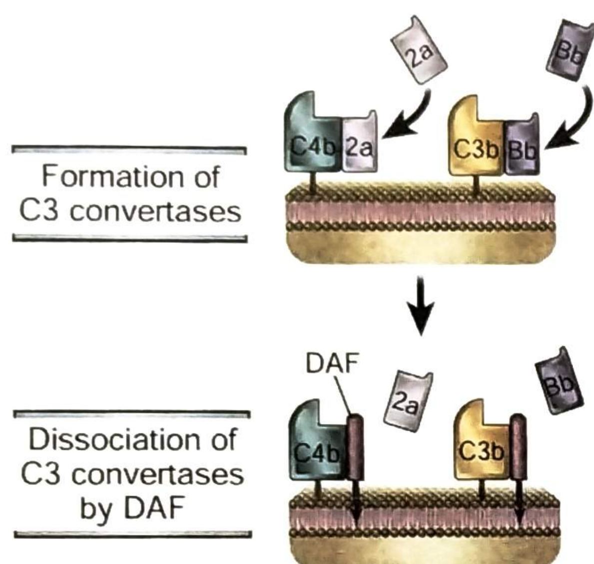
سایر پذیرنده‌ها شامل پذیرنده‌های C3a، C4a، C5a و C1q می‌باشند که التهاب را تحریک می‌کنند. آثار التهاب‌زای C3a، C4a و C5a از طریق اتصال این قطعات به پذیرنده‌های خاص سطح انواع مختلف سلولی میانجیگری می‌شود. پذیرندهٔ C5a، C5aR1، شناخته شده‌ترین آنها می‌باشد. این پذیرنده عضوی از خانوادهٔ پذیرنده‌های جفت شده با پروتئین G می‌باشد که بر سطح انواع بسیاری از سلول‌ها شامل نوتروفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها، بازوفیل‌ها، مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، ماست‌سل‌ها، سلول‌های اندوتلیال، سلول‌های ماهیچهٔ صاف، سلول‌های اپی‌تلیال، و آستروسیت‌ها بارز می‌گردد. پذیرندهٔ C3a نیز عضوی از خانوادهٔ پذیرنده‌های جفت شده با پروتئین G می‌باشد. این پذیرنده‌ها با پذیرنده‌های شبه‌ـ Toll (TLRs) در فعال‌سازی سلول‌های نگهبان (sentinel) و فاگوسیت‌ها همکاری می‌کنند. پذیرندهٔ C1q بر سطح فاگوسیت‌ها بارز می‌شود و احتمالاً در پاکسازی اجسام آپوپتوز و فیبرهای پروتئینی نظیر فیبریل‌های آمیلوئیدی که هر دو به C1q متصل می‌شوند، شرکت می‌کنند.

تنظیم فعال‌شدن کمپلمان

فعال‌شدن آبشار کمپلمان و پایداری پروتئین‌های فعال کمپلمان باید به طور دقیقی تنظیم شوند تا از فعال‌شدن کمپلمان بر سطح سلول‌های طبیعی میزبان جلوگیری به عمل آید و حتی طول مدت فعال‌شدن کمپلمان بر سطح سلول‌های میکروبی و کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی محدود گردد. تنظیم کمپلمان به وسیلهٔ تعداد زیادی از پروتئین‌های گردشی و متصل به غشا سلول انجام می‌شود (جدول ۹-۱۳). تعداد زیادی از این پروتئین‌ها متعلق به خانواده‌ای به نام تنظیم‌کننده‌های فعالیت کمپلمان (regulators of complement activation [RCA]) هستند و به وسیلهٔ ژن‌های مشابهی که مجاور هم بر روی کروموزوم ۱ در موقعیت q3.2 قرار گرفته‌اند، کد می‌شوند. پروتئین‌های RCA شامل پروتئین‌های غشایی سلول نظیر فاکتور تسریع کنندهٔ نابودی (CD55 یا decay-accelerating factor [DAF])، پروتئین کوفاکتور غشایی (CD46 یا membrane cofactor protein [MCP])، پذیرنده کمپلمان نوع ۱ (CR1)، و پذیرنده کمپلمان نوع ۲ (CR2) می‌باشند. پروتئین‌های RCA در گردش موجود در پلاسما



شکل ۱۳-۱۳. تنظیم فعالیت C1 توسط مهارکنندهٔ C1. مهارکنندهٔ C1 (C1 INH) باعث جداشدن $C1r_2s_2$ از C1q و خاتمهٔ فعال‌شدن مسیر کلاسیک می‌شود.



شکل ۱۴-۱۳. مهار تشکیل مبدل‌های C3. مبدل C3 مسیر کلاسیک، C4b2a، یا مبدل C3 مسیر آلترناتیو، C3bBb، با جایگزینی یکی از اجزاء با فاکتور تسریع کننده نابودی (DAF) تجزیه می‌شوند. دیگر پروتئین‌های تنظیمی مانند پروتئین کوفاکتور غشایی (MCP) و پذیرندهٔ کمپلمان نوع ۱ (CR1) مشابه DAF عمل می‌کنند (متن را ببینید).

شامل فاکتور H و پروتئین متصل شونده به C4 (C4BP) می‌باشند.

به دو دلیل، فعال‌شدن کمپلمان باید تنظیم شود: اول، فعال‌شدن اندک کمپلمان به طور خودبه‌خودی اتفاق می‌افتد و اگر اجازه ادامه پیدا کند، می‌تواند به سلول‌ها و بافت‌های طبیعی آسیب رساند. دوم، حتی زمانی که کمپلمان در مواقع نیاز یعنی بر سطح سلول‌های میکروبی یا کمپلکس‌های آنتی‌ژن ـ آنتی‌بادی فعال می‌شود، نیز باید تحت کنترل باشد زیرا فرآورده‌های حاصل از تجزیهٔ پروتئین‌های کمپلمان می‌توانند به سلول‌های مجاور انتشار یابند و به آنها آسیب رسانند.

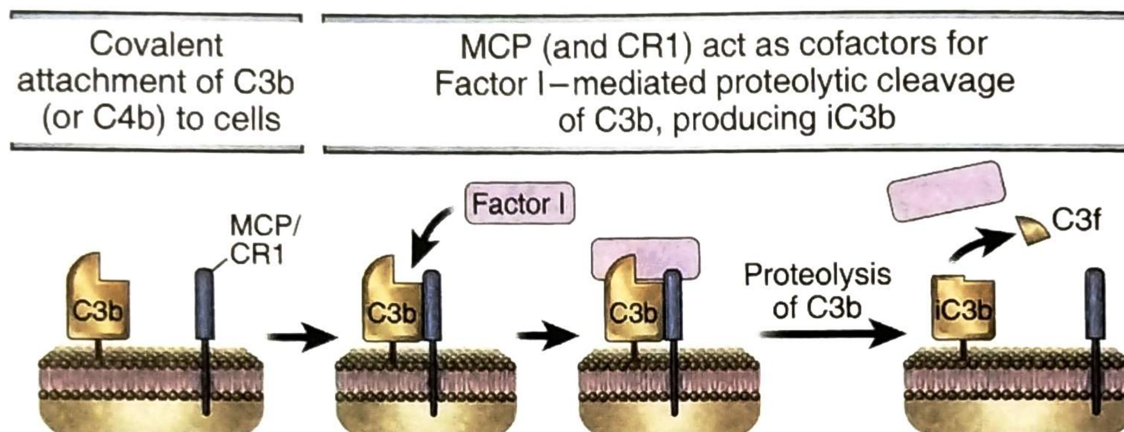
مکانیسم‌های تنظیمی مختلف، تشکیل مبدل‌های C3 را در مراحل اولیهٔ فعال‌شدن کمپلمان مهار می‌کنند؛ مبدل‌های C3 و C5 را تجزیه و غیرفعال می‌نمایند و جلوی تشکیل MAC را در مراحل انتهائی فعال‌سازی کمپلمان می‌گیرند.

- ***فعالیت پروتئولیتیک C1r، C1s و MASP-2 به وسیلهٔ پروتئین پلاسمائی به نام مهارکنندهٔ C1 (C1 INH) مهار می‌شود.*** C1 INH یک مهارکنندهٔ سرین پروتئاز («سرپین» [serpin]) است که از سوبستراهای طبیعی C1r و C1s تقلید می‌کند. اگر C1q به یک آنتی‌بادی متصل شود و باعث آغاز روند فعال‌شدن کمپلمان گردد، C1 INH به عنوان هدفی برای فعالیت آنزیمی $C1r_2$-$C1s_2$ اتصال یافته، عمل می‌کند. C1INH به وسیلهٔ این پروتئین‌های کمپلمان شکسته شده و به طور کووالان به آنها متصل می‌شود و در نتیجه، تترامر Clr_2-Cls_2 از C1q جدا می‌گردد و فعال‌شدن مسیر کلاسیک را متوقف می‌کند (شکل ۱۳-۱۳). به این ترتیب، C1 INH جلوی تجمع $C1r_2$-$C1s_2$ فعال از نظر آنزیمی را در پلاسما می‌گیرد و مدت زمانی را که $C1r_2$-$C1s_2$ فعال در دسترس است تا مراحل بعدی آبشار کمپلمان را فعال نماید، محدود می‌کند. C1 INH به طور مشابهی، از طریق غیرفعال‌سازی MASP-2، مسیر لکتین را نیز تعدیل می‌کند. بیماری **ادم آنژیونوروتیک ارثی** (hereditary angioneurotic edema) که به صورت اتوزومی غالب به ارث می‌رسد، ناشی از کمبود C1 INH می‌باشد. تظاهرات بالینی بیماری عبارت از تجمع حاد مایع خیز (ادم) در پوست و مخاط به طور متناوب است که باعث درد شکم، استفراغ،

اسهال و انسداد راه‌های هوائی می‌شود که شدیداً زندگی را تهدید می‌کند. در برخی از این بیماران، مقادیر پلاسمائی پروتئین C1 INH به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته است (کمتر از ۲۰ تا ۳۰ درصد حد طبیعی)، به طوری که فعال‌شدن C1 توسط کمپلکس‌های ایمنی به طور مناسبی کنترل نمی‌شود و افزایش تجزیهٔ C4 و C2 اتفاق می‌افتد. میانجی‌های به وجود آورندهٔ خیز در بیماران مبتلا به ادم آنژیونوروتیک ارثی شامل یک قطعهٔ پروتئولیتیک C2 به نام C2 کینین (C2 kinin) و برادی‌کینین (bradykinin) می‌باشند. C1 INH به غیر از C1، مهارکنندهٔ سایر سرین پروتئازهای پلاسمائی نظیر کالیکرئین (kallikrein) و فاکتور انعقادی XII که هر دو می‌توانند تولید برادی‌کینین را افزایش دهند، نیز می‌باشد. امروزه C1 INH نوترکیب برای درمان بیماران با این نقص بکار می‌رود.

- ***پیوستگی اجزاء مبدل‌های C3 و C5 به واسطه اتصال پروتئین‌های تنظیمی از خانواده RCA به C3b و C4b موجود بر سطوح سلولی مهار می‌گردد*** (شکل ۱۴-۱۳). اگر C3b در سطح سلول‌های طبیعی پستانداران قرار گیرد، ممکن است به پروتئین‌های غشائی متعددی نظیر MCP (CD46)، CR1، و DAF، و پروتئین پلاسمایی فاکتور H اتصال یابد. به همین ترتیب، C4b موجود بر سطوح سلولی به صورت مشابهی به DAF، CR1، MCP و پروتئین پلاسمائی دیگری به نام C4BP اتصال می‌یابد. این پروتئین‌ها با اتصال به C3b یا C4b مانع اتصال سایر اجزاء مبدل C3 نظیر Bb مسیر آلترناتیو و C2a مسیر کلاسیک به طور رقابتی می‌گردند و در نتیجه از ادامهٔ بیشتر آبشار کمپلمان جلوگیری می‌کنند (فاکتور H تنها اتصال Bb به C3b را مهار می‌کند و در نتیجه تنظیم‌کنندهٔ مسیر آلترناتیو می‌باشد نه مسیر کلاسیک). MCP، CR1 و DAF به وسیلهٔ سلول‌های پستانداران تولید می‌شوند ولی به وسیله میکروب‌ها تولید نمی‌گردند. بنابراین، این تنظیم‌کننده‌های کمپلمان فعال‌شدن کمپلمان را به طور انتخابی بر سطح سلول‌های میزبان مهار می‌کنند ولی اجازه می‌دهند تا همچنان بر روی میکروب‌ها ادامه یابد. علاوه بر این، سطوح سلولی غنی از اسید سیالیک امکان اتصال پروتئین تنظیمی فاکتور H را به پروتئین فاکتور B مسیر آلترناتیو فراهم می‌کنند. میزان بروز اسید سیالیک بر سطح سلول‌های پستانداران به مراتب بیشتر از میکروب‌ها است که این مطلب دلیل دیگری است که چرا فعال‌شدن کمپلمان بر سطح سلول‌های طبیعی میزبان مهار می‌شود ولی بر سطح میکروب‌ها همچنان ادامه می‌یابد. DAF یک پروتئین غشائی متصل به GPI است که بر سطح سلول‌های اندوتلیال و گلبول‌های قرمز یافت می‌شود. کمبود آنزیم مورد نیاز برای تشکیل اتصالات پروتئین ـ لیپید مذکور در سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک، سبب فقدان بروز بسیاری از پروتئین‌های غشائی متصل به GPI نظیر DAF و CD59 (قسمت بعدی را ببینید) در سلول‌های خونی می‌گردد و بیماری به نام **هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه** (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria) را به وجود می‌آورد. این بیماری با حملات مکرر همولیز داخل عروقی مشخص می‌شود که حداقل تا حدودی می‌توان آن را به فعال‌شدن کنترل‌نشده کمپلمان بر سطح گلبول‌های قرمز نسبت داد. همولیز داخل عروقی راجعه منجر به آنمی همولیتیک مزمن و ترومبوز وریدی می‌شود. یک خصوصیت غیرمعمول این بیماری این است که موتاسیون در ژنی که آنزیم مسئول تولید anchor (لنگر) GPI را کد می‌کند، به صورت ارثی نبوده است بلکه نتیجه یک موتاسیون اکتسابی در سلول‌های بنیادی خونساز است. نقص ارثی DAF موجب ترومبوز عروق کوچک و انتروپاتی دفع کنندهٔ پروتئین می‌گردد، که به درمان با مهارکنندهٔ C5 به خوبی پاسخ می‌دهد. این نقص ارثی هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه ایجاد نمی‌کند زیرا بیان CD59 طبیعی می‌باشد.

- ***یک سرین پروتئاز پلاسمائی به نام فاکتور I باعث تجزیهٔ پروتئولیتیک C3b اتصال یافته به سلول می‌شود که تنها در حضور پروتئین‌های تنظیمی، فعال می‌باشد*** (شکل ۱۵-۱۳). MCP، فاکتور H، C4BP و CR1، همه در شکستن C3b (و C4b) توسط فاکتور I به عنوان کوفاکتور عمل می‌کنند. بنابراین، این پروتئین‌های تنظیمی سلول‌های میزبان تجزیه پروتئولیتیک پروتئین‌های کمپلمان را تسهیل می‌کنند؛ همانطور که

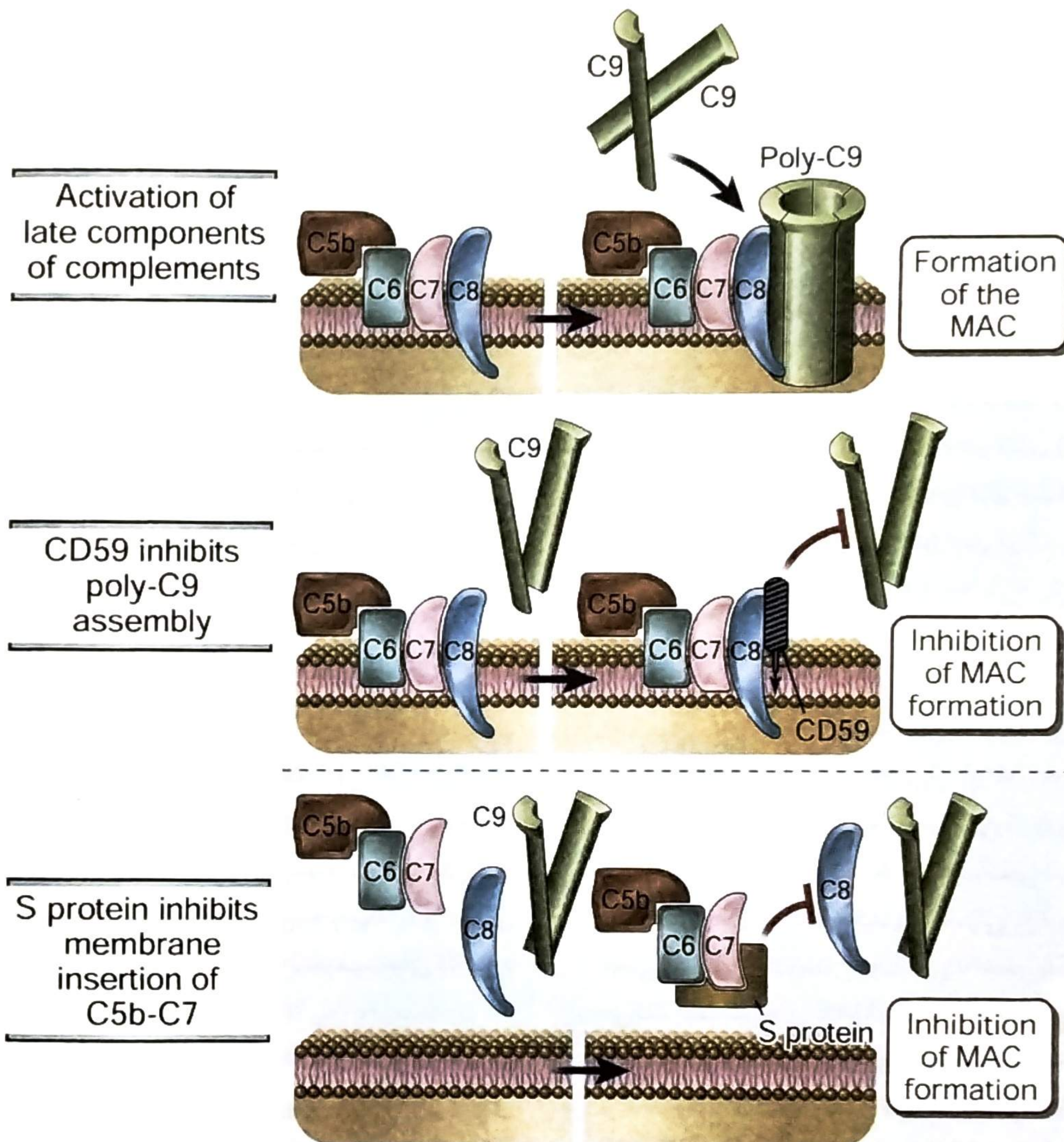


شکل ۱۵-۱۳. شکستن C3b توسط فاکتور I. در حضور کوفاکتورهای اتصال یافته به غشا سلول (پروتئین کوفاکتور غشایی [MCP] یا پذیرندهٔ کمپلمان نوع ۱ [CR1]) فاکتور I پلاسمائی باعث شکستن پروتئولیتیک C3b اتصال یافته به سطوح سلولی می‌شود و شکل غیرفعال C3b (iC3b) را به‌وجود می‌آورد. فاکتور H و پروتئین اتصالی C4 (C4BP) نیز در شکستن C3b توسط فاکتور I به عنوان کوفاکتور عمل می‌کنند. روندهای مشابهی در پروتئولیز C4 دخالت دارند.

قبلاً بحث شد، همین پروتئین‌های تنظیمی موجب جداشدن کمپلکس‌های حامل C3b (و C4b) می‌گردند. بر اثر شکستن C3b توسط فاکتور I، قطعاتی به نام iC3b، C3d و C3dg تولید می‌شوند که در فعال‌شدن کمپلمان مشارکت نمی‌کنند ولی به وسیلهٔ پذیرنده‌های موجود بر سطح فاگوسیت‌ها و لنفوسیت‌های B مورد شناسائی قرار می‌گیرند.

- ***التهاب القا شده توسط C3a و C5a، از طریق شکست سریع واحدهای آرژینین موجود در انتهای کربوکسیلی آنها توسط کربوکسی پپتیدازهای پلاسمایی تنظیم می‌شود.*** این شکستن منجر به تولید C3a و C5a فاقد یک آرژینین (des-Arg) می‌شود، که هر کدام از اینها فقط حدود ۱۰٪ از فعالیت اشکال طبیعی این پروتئین‌ها را دارند.
- ***تشکیل MAC به وسیلهٔ یک پروتئین غشائی به نام CD59 مهار می‌شود.*** CD59 یک پروتئین متصل به GPI است که بر روی انواع مختلف سلول‌ها بارز می‌شود. این مولکول، بعد از جایگیری C5b-8 به درون غشاء، خود را در کمپلکس‌های MAC در حال تشکیل وارد میکند و بدین ترتیب از اضافه شدن بعدی مولکول‌های C9 جلوگیری به عمل می‌آورد (شکل ۱۶-۱۳). CD59 بر سطح سلول‌های طبیعی میزبان یافت می‌شود که تشکیل MAC را محدود می‌کند ولی بر سطح میکروب‌ها یافت نمی‌شود. تشکیل MAC به وسیلهٔ پروتئین‌های پلاسمائی نظیر پروتئین S نیز مهار می‌گردد که با اتصال به کمپلکس‌های محلول C5b,6,7 از جایگیری آنها به داخل غشاهای سلولی در مجاورت محلی که آبشار کمپلمان آغاز شده است، جلوگیری می‌کند. کمپلکس‌های MAC در حال تشکیل می‌توانند به داخل هر غشا سلولی در مجاورت غشائی که تولید شده‌اند، وارد شوند. وجود مهارکننده‌های MAC در پلاسما و غشا سلول‌های میزبان، این اطمینان را به‌وجود می‌آورد که لیز سلول‌های سالم مجاور بی‌گناه (innocent) در نزدیک محل فعال‌شدن کمپلمان اتفاق نیافتد.

قسمت اعظم بررسی‌های انجام یافته در مورد عملکرد پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان بر تجربیات in vitro استوار بوده‌اند و بیشتر آنها بر سنجش‌هائی متمرکز شده‌اند که لیز سلولی با واسطهٔ MAC را به عنوان نقطه پایان (end point) ذکر می‌کنند. بر اساس این مطالعات، ترتیب اهمیت مولکول‌ها در مهار فعال‌شدن کمپلمان به صورت CD59> DAF> MCP می‌باشد که فراوانی نسبی آنها را بر سطح سلول‌ها نشان می‌دهد.



شکل ۱۶-۱۳. تنظیم تشکیل کمپلکس حمله به غشاء (MAC). نتیجهٔ نهائی فعال‌شدن کمپلمان، تشکیل کمپلکس حمله به غشا (MAC) بر سطوح سلولی می‌باشد. پروتئین غشائی CD59 و پروتئین S پلاسمائی جلوی تشکیل MAC را می‌گیرند.

با افزایش بیش از حد فعال‌شدن مسیرهای کمپلمان، عملکرد پروتئینهای تنظیمی درهم شکسته می‌گردد. اهمیت این پروتئینهای تنظیمی در مهار فعال‌شدن کمپلمان بر سطح سلولهای طبیعی را ذکر کردیم. با وجود این، در بسیاری از اختلالات ایمونولوژیک، فاگوسیتوز با واسطهٔ کمپلمان و آسیب به سلولهای طبیعی از مکانیسم‌های پاتولوژیک مهم می‌باشند (فصل ۱۹ را ببینید). در این بیماری‌ها، مقادیر زیادی از آنتی‌بادی‌ها بر سطح سلولهای میزبان رسوب می‌کنند و پروتئین‌های فعال کمپلمان را به میزان کافی تولید می‌نمایند به طوری که مولکولهای تنظیمی نمی‌توانند فعال‌شدن کمپلمان را کنترل کنند.

اعمال کمپلمان

اعمال اجرایی اصلی سیستم کمپلمان در ایمنی ذاتی و ایمنی هومورال اختصاصی عبارتند از تقویت فاگوسیتوز میکروب‌هایی که کمپلمان بر سطح آنها فعال

شده است، تحریک التهاب، و القاء لیز این میکروب‌ها. علاوه بر این، فرآورده‌های فعال‌شدن کمپلمان، فعال‌شدن لنفوسیت‌های B و تولید آنتی‌بادی‌ها را تسهیل می‌کنند. فاگوسیتوز، التهاب و تحریک ایمنی هومورال با اتصال قطعات پروتئولیتیک پروتئین‌های کمپلمان به پذیرنده‌های سطح سلولی مختلف صورت می‌پذیرد، در حالی که لیز سلولی با واسطهٔ MAC اتفاق می‌افتد. در بخش بعدی، هر یک از این اعمال سیستم کمپلمان و نقش آنها را در دفاع میزبان شرح خواهیم داد.

اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز

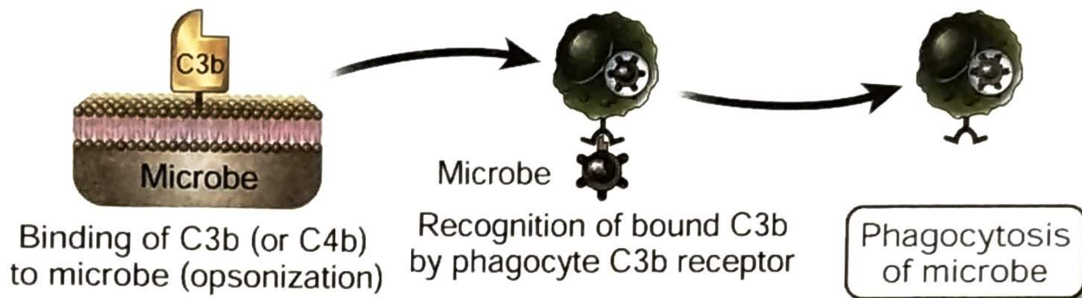
میکروب‌هایی که کمپلمان بر سطح آنها فعال شده است، با C3b، iC3b یا C4b پوشیده می‌شوند و با اتصال این پروتئین‌ها به پذیرنده‌های اختصاصی بر روی ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها فاگوسیت می‌گردند (شکل ۱۷A-۱۳). همان طوری که قبلاً شرح داده شد، فعال‌شدن کمپلمان، موجب تولید C3b و iC3b می‌گردد که به طور کووالان به سطوح سلولی اتصال می‌یابند. C3b و iC3b هر دو به دلیل توانایی اتصال اختصاصی به پذیرنده‌های سطحی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها، به عنوان اپسونین عمل می‌کنند. C3b و C4b (دومی تنها به وسیلهٔ مسیر کلاسیک تولید می‌شود) به CR1 متصل می‌شوند و iC3b به CR3 (Mac-1) و CR4 اتصال می‌یابد. CR1 به تنهایی در القاء فاگوسیتوز میکروب‌های پوشیده شده از C3b کارایی ندارد، ولی اگر میکروب‌ها با آنتی‌بادی‌های IgG پوشیده شوند که به طور همزمان به پذیرنده‌های $Fc\gamma$ متصل می‌شوند، توانائی آن جهت القاء فاگوسیتوز افزایش می‌یابد. فعال‌شدن ماکروفاژها توسط سایتوکاین $IFN\text{-}\gamma$ نیز باعث تقویت فاگوسیتوز با واسطهٔ CR1 می‌گردد. فاگوسیتوز میکروارگانیسم‌ها با واسطهٔ C3b و iC3b، یک مکانیسم دفاعی مهم در برابر عفونت‌ها در ایمنی ذاتی و آداپتیو محسوب می‌شود. به عنوان نمونه‌ای از اهمیت کمپلمان می‌توان از دفاع میزبان در برابر باکتری‌هایی با کپسول‌های غنی از پلی‌ساکارید نظیر پنوموکوک‌ها و مننگوکوک‌ها نام برد که به طور عمده از طریق ایمنی هومورال صورت می‌پذیرند. آنتی‌بادی‌های IgM در برابر پلی‌ساکاریدهای کپسولی به باکتری‌ها متصل می‌شوند، مسیر کلاسیک کمپلمان را فعال می‌کنند و باعث پاکسازی باکتری‌ها در طحال از طریق فاگوسیتوز می‌شوند. به همین دلیل، افراد فاقد طحال (برای مثال در نتیجهٔ حذف خودبه‌خودی طحال در بیماران آنمی سلول داسی، یا به علت عمل جراحی برداشت طحال که پس از پارگی طحال در اثر ضربه و یا به منظور درمان بیماران مبتلا به آنمی همولیتیک خودایمن انجام می‌شود) مستعد ابتلاء به سپتی‌سمی منتشر پنوموکوکی و مننگوکوکی هستند.

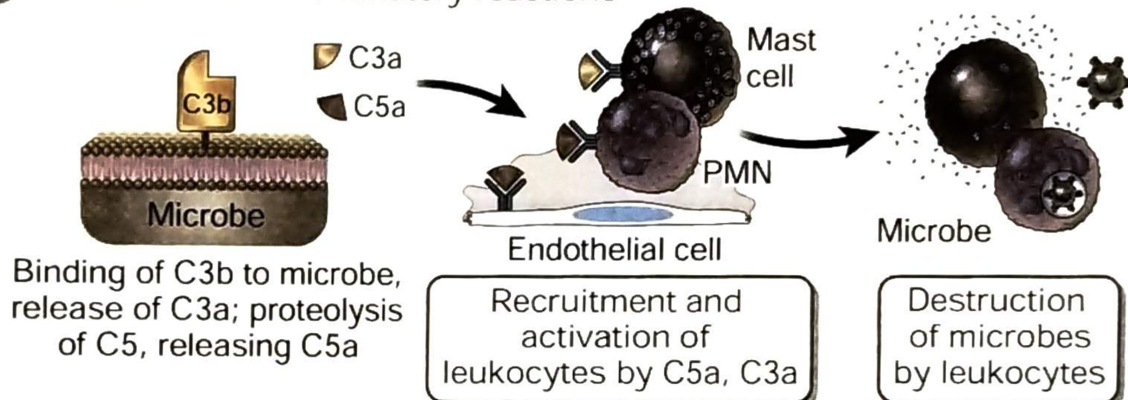
تحریک پاسخ‌های التهابی

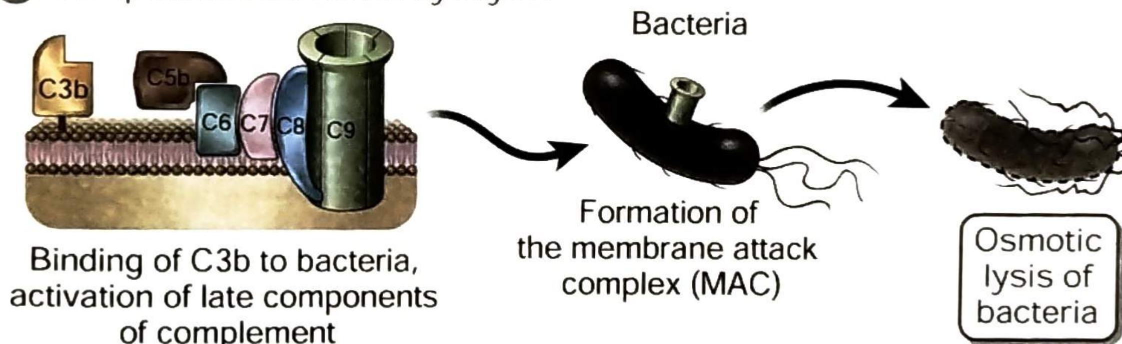
قطعات پروتئولیتیک کمپلمان یعنی C5a، C4a و C3a با فعال‌کردن ماست‌سل‌ها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های اندوتلیال، التهاب حاد را القاء می‌کنند (شکل ۱۷B-۱۳). هر سه پپتید به ماست‌سل‌ها متصل می‌شوند و باعث دگرانوله شدن آنها همراه با آزادشدن میانجی‌های وازواکتیو نظیر هیستامین می‌گردند. این پپتیدها **آنافیلاتوکسین‌ها** (anaphylatoxins) نیز نامیده می‌شوند زیرا واکنش‌هایی را در ماست‌سل‌ها بر می‌انگیزند که مشخصهٔ آنافیلاکسی هستند (فصل ۲۰ را ببینید). در نوتروفیل‌ها، C5a باعث افزایش تحرک، چسبندگی شدید به سلول‌های اندوتلیال و در مقادیر بالا، تحریک انفجار تنفسی و تولید واسطه‌های فعال اکسیژن می‌گردد. علاوه بر این، C5a مستقیماً بر سلول‌های اندوتلیال رگ‌ها اثر می‌گذارد و سبب افزایش نفوذپذیری رگ‌ها و بروز P-selectin می‌شود که اتصال نوتروفیل‌ها را افزایش می‌دهد. مجموعهٔ اثرات C5a بر روی ماست‌سل‌ها، نوتروفیل‌ها و سلول‌های اندوتلیال در ایجاد التهاب در محل‌های فعال‌شدن کمپلمان نقش دارند. C5a قویترین میانجی دگرانولاسیون ماست‌سل‌ها است، C3a تقریباً ۲۰ برابر و C4a تقریباً ۲۵۰۰ برابر ضعیف‌تر می‌باشند.

لیز سلولی با واسطهٔ کمپلمان

لیز ارگانیسم‌های بیگانه با واسطهٔ کمپلمان، از طریق MAC صورت می‌گیرد (شکل ۱۷C-۱۳). بسیاری از پاتوژن‌ها در طول تکامل، دیواره‌های سلولی ضخیم یا کپسول پیدا کرده‌اند که مانع دسترسی MAC به غشاهای سلولی آنها می‌شوند. به نظر می‌رسد که لیز با واسطه کمپلمان تنها در دفاع علیه تعداد محدودی از میکروب‌ها که قادر به مقاومت در برابر MAC نیستند، مثل عفونت با باکتری‌های گونهٔ *نایسریا*







شکل ۱۷-۱۳. اعمال کمپلمان. اعمال اصلی سیستم کمپلمان، در دفاع میزبان نشان داده شده‌اند. C3b اتصال یافته به سلول، به عنوان اپسونین عمل می‌کند و باعث تقویت فاگوسیتوز سلول‌های پوشیده شده می‌گردد (A)؛ فرآورده‌های پروتئولیتیک C5a، C3a و (به میزان کمتر) C4a فراخوانی لکوسیت‌ها و التهاب را تحریک می‌کنند (B)؛ و کمپلکس حمله به غشا (MAC) سلول‌ها را لیز می‌کند (C).

(Neisseria) که دارای دیواره‌های سلولی بسیار نازک هستند، اهمیت دارد.

سایر اعمال سیستم کمپلمان

پروتئین‌های کمپلمان با اتصال به کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی باعث محلول‌کردن این کمپلکس‌ها و پاکسازی آنها به وسیلهٔ فاگوسیت‌ها می‌شوند. زمانی که در بدن یک فرد پاسخ آنتی‌بادی قوی در برابر یک آنتی‌ژن گردشی ایجاد می‌شود، مقادیر کمی از کمپلکس‌های ایمنی در گردش خون تشکیل می‌شوند. اگر کمپلکس‌های ایمنی در خون تجمع یابند، ممکن است در دیوارهٔ رگ‌ها رسوب کنند و منجر به واکنشهای التهابی گردند که به رگ‌ها و بافت‌های اطراف آسیب می‌رسانند. تشکیل کمپلکس‌های ایمنی نه تنها نیازمند اتصال چندظرفیتی نواحی Ig Fab به آنتی‌ژن‌ها

مـی‌باشد بـلکه بـه واکـنش‌های غـیرکووالان نـواحـی Fc مولکول‌های Ig مجاور نیز نیاز دارد. فعال‌شدن کمپلمان بـر روی مولکول‌های Ig می‌تواند از طریق ممانعت فضایی، این واکنش‌های متقابل Fc-Fc را مهار نماید و در نتیجه بـاعث انحلال کمپلکس‌های ایمنی گردد. علاوه بر این، همانطوری که پیشتر اشاره شد، کمپلکس‌های ایمنی متصل به C3b، به CR1 گـلبول‌های قـرمز مـتصل شـده و سـپس تـوسط فاگوسیت‌های موجود در کبد حذف می‌گردند.

پـروتئین C3d حـاصل از C3 بـه CR2 بـر سـطح سـلول‌های B مـتصل شـده و فـعال شـدن سـلول B و گسترش پاسخ‌های ایمنی هـومورال را تسـهیل مـی‌کند. C3d زمانی تولید می‌شود که کمپلمان به وسیلهٔ یک آنتی‌ژن فعال شود، این عمل ممکن است به طور مستقیم انجام گیرد (برای نمونه، وقتی که آنتی‌ژن یک پلی‌ساکارید میکروبی است) یا نیازمند اتصال آنتی‌بادی باشد. فعال‌شدن کمپلمان باعث اتصال کووالان C3b و فرآوردهٔ حاصل از شکستن آن یعنی C3d به آنتی‌ژن می‌شود. لنفوسیت‌های B می‌توانند از طریق پذیرنده‌های Ig خود به آنتی‌ژن متصل شوند و به طور همزمان از طریق CR2 که پذیرنده کمکی سطح سلول B است، بـه C3d چسـبیده، مـتصل شـوند و بـنابرایـن سیگنال‌رسانی القاء شده در اثر آنتی‌ژن را در لنفوسیت‌های B افزایش دهند (فصل‌های ۱۲ و ۷ را ببینید). در مراکز زایگر اندام‌های لنفاوی، آنتی‌ژن‌های اپسونیزه شده نیز به FDCها اتصال می‌یابند. FDCهـا، آنـتی‌ژن‌ها را بـه سـلول‌های B موجود در مراکز زایگر عرضه می‌کنند که این روند در گزینش سلول‌های B با میل پیوندی بالا نقش مـهمی دارد (شکـل ۱۸-۱۲ را بـبینید). اهـمیت کـمپلمان در پـاسخ‌های ایـمنی هومورال در موش‌های حذف ژن‌شدهٔ فـاقد C3 یـا C4 یـا پروتئین CR2 نشان داده شده است، به طوری کـه در ایـن حیوانات اختلال در تولید آنتی‌بادی و تشکیل مراکـز زایگـر مشاهده می‌شود. پـروتئین‌های کـمپلمان و آنـتی‌بادی‌های طبیعی موجب پاکسازی قـطعات و سـلول‌های آپـوپتوتیک می‌شوند. پـروتئین‌های بسـیار مـتفاوتی از مـیزبان مـوجب پاکسازی سلول‌های آپوپتوتیک توسط ماکروفاژها می‌شوند، اما اهمیت عملکردی پروتئین‌های کمپلمان در این روند، در بیماران مبتلا به نقایص ارثی کمپلمان (که در ادامه بحث شده است)، مشخص شده است.

نقص‌های کمپلمان

نـقایص ژنـتیکی پـروتئین‌های کـمپلمان و پـروتئین‌های تنظیمی باعث ایجاد بیماری‌های مختلف در انسان می‌شوند. نقایص ارثی و خودبه‌خودی در تعداد زیادی از پروتئین‌های کمپلمان در انسان توصیف شده است.

- کمبودهای ژنتیکی اجزاء مسیر کلاسیک، شـامل C1q، C1r، C4، C2 و C3 همگی گزارش شده‌اند؛ کـمبود C2 رایج‌ترین کمبود کمپلمان در انسان است. در بیش از ۵۰٪ بیماران دارای نقایص C1q، C2 و C4، بیماری لوپوس سیستمیک اریتماتوز بـروز مـی‌کند. دلیـل ایـن ارتـباط نقایص کمپلمان و بیماری خودایـمن کـمپلکس ایـمنی شناخته نشده است، ولی ممکن است با پاکسازی ناکافی کمپلکس‌های ایمنی در حال گردش که به دلیل نقایص در فـعال‌سازی کـمپلمان مـی‌باشد، مـرتبط بـاشد. اگـر کمپلکس‌های ایمنی که به طور طبیعی تولید می‌شوند، از گردش خون حذف نشوند، ممکن است در دیوارهٔ رگ‌های خونی و بافت‌ها رسوب کنند و لکـوسیت‌ها را از طـریق مسیرهای وابسته به پذیرندهٔ Fc فعال نمایند و سـبب التهاب موضعی شوند. کمپلمان همچنین احتمالاً نـقش مهمی در پاکسازی اجسام آپـوپتوتیک حـاوی قـطعات DNA دارد. اجســام آپــوپتوتیک احـتمالاً مـنابع آنــتی‌ژن‌های هســته‌ای مــی‌باشند کــه پــاسخ‌های اتوآنتی‌بادی را در لوپوس تحریک می‌نمایند. علاوه بـر این، پـروتئین‌های کـمپلمان سـیگنال‌های ایـجادشده توسط آنتی‌ژن را در سلول‌های B تنظیم مـی‌کنند و در عدم حضور آنها، آنتی‌ژن‌های خودی نمی‌توانند تحمل را در سلول‌های B ایجاد کنند و خود ایمنی به‌وجود می‌آید. برخی بیماران با نقایص C2 یا C4، افزایش استعداد به عفونت‌ها را نشان می‌دهند، و دیگران بی‌علامت هستند. کمبود C3 با عفونت‌های جدی و مکرر با باکتری‌های چرکزا همراه است که می‌توانند کشنده باشند و در نتیجه نشـان‌دهندهٔ نـقش مـحوری C3 در اپسـونیزاسـیون، افزایش فاگوسیتوز و تخریب این ارگانیسم‌ها می‌باشد.
- کمبود اجزاء مسیر آلترناتیو، منجر بـه افـزایش اسـتعداد ابتلاء به عفونت‌های مننگوکوکی می‌شود. نقایص فاکتور D و فاکتور B نادرند، اما نـقص مـغلوب وابسـته بـه X

پروپردین شایع‌تر می‌باشد. واریانت‌های ژنتیکی ژن‌های کدکنندهٔ MBL و MASP-2 در نقص ایمنی برخی بیماران مشارکت دارند که در فصل ۲۱ شرح داده خواهد شد، نقش دارد.

- کمبود اجزاء انتهائی کمپلمان شامل C5، C6، C7، C8 و C9 نیز گزارش شده‌اند. جالب توجه است، که تنها مشکل مهم بالینی این بیماران، استعداد ابتلا به عفونت‌های منتشر با باکتری‌های نیسریا از جمله *Neisseria meningitidis* و *Neisseria gonorrhoeae* می‌باشد که اهمیت تخریب باکتریایی توسط کمپلمان را در دفاع مخصوصاً علیه این ارگانیسم‌های با دیوارهٔ نازک نشان می‌دهد.
- کمبود پروتئین‌های تنظیمی کمپلمان با فعال‌شدن غیرطبیعی کمپلمان و گروهی از ناهنجاری‌های بالینی وابسته، همراه هستند.
  - کمبودهای مهارکنندهٔ C1 و DAF که به ترتیب آنژیوادم ارثی و هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه ایجاد می‌کنند، پیشتر شرح داده شده‌اند.
  - در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور I، به علت تشکیل تنظیم‌نشدهٔ مبدل C3 در فاز مایع (به وسیلهٔ مکانیسم «tickover» طبیعی)، C3 پلاسمایی کاملاً مصرف می‌شود. عارضهٔ بالینی آن افزایش عفونت با باکتری‌های چرکزا می‌باشد.
  - موارد نادری از کمبود فاکتور H شناخته شده‌اند که با فعال‌شدن بیش از حد مسیر آلترناتیو، مصرف C3 و گلومرولونفریت ناشی از پاکسازی ناکافی کمپلکس‌های ایمنی و نیز رسوب محصولات جانبی کمپلمان در کلیه مشخص می‌شوند.
  - یک شکل از سندرم اورمیک همولیتیک با نقص در تنظیم کمپلمان ایجاد می‌شود و شایع‌ترین موتاسیون در این حالت موتاسیون در ژن فاکتور *H* می‌باشد. یک ژن دیگری که در بسیاری از بیماران موتاسیون یافته است، ژن MCP می‌باشد. در این بیماری، کودکان با آنمی همولیتیک میکروآنژیوپاتیک (microangiopathic)، ترومبوسیتوپنی، و نارسایی حاد کلیوی مشخص می‌شوند، که همهٔ اینها توسط آسیب سلول اندوتلیال ناشی از فعال‌سازی بیش از حد مسیر آلترناتیو کمپلمان آغاز می‌شوند. MCP یا فاکتور H موتاسیون یافته به خوبی به C3b و C4b سطوح اندوتلیال متصل نمی‌شوند و در نتیجه فعال‌سازی زیاد کمپلمان، منجر به تشکیل لخته‌های کوچک و آسیب عروقی می‌گردد.
  - موتاسیون‌ها در فاکتور I یا فاکتور H منجر به فعال‌شدن تنظیم نشدهٔ مسیر آلترناتیو کمپلمان و بیماری‌های کلیوی می‌شود که مجموعاً گلومرونفریت C3 نامیده می‌شود. این اثرات فقدان فاکتور I یا H به اثرات یک اتوآنتی‌بادی به نام فاکتور نفریتیک C3 (C3 nephritic factor [C3NeF]) شباهت دارد که دارای ویژگی برای مبدل C3 مسیر آلترناتیو (C3bBb) می‌باشد. C3NeF، C3bBb را پایدار نموده و کمپلکس را در برابر تجزیه شدن به وسیلهٔ فاکتور H حفظ می‌کند و در نتیجه باعث فعال‌سازی تنظیم‌نشدهٔ C3 می‌شود.
  - اشکال آللیک اختصاصی فاکتور H با دژنراسیون ماکولار مرتبط با سن همراه هستند. در غیاب تنظیم کمپلمان، التهاب بیش از اندازه منجر به تخریب سلول‌های پذیرندهٔ نوری در ناحیهٔ ماکولار و در نتیجه نابینایی می‌گردد.
  - موتاسیون‌ها در ژن PIG-A (فسفاتیدیل اینوزیتول گلیکوزیل ترانسفراز) منجر به هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه می‌گردد که همانگونه که شرح داده شد نتیجهٔ نقصی در لنگرهای GPI (anchors) برای CD59 و DAF می‌باشد.
- کمبود پذیرنده‌های کمپلمان شامل فقدان CR3 و CR4 می‌باشند که هر دو آنها از موتاسیون‌های نادر در ژن زنجیرهٔ β (CD18) ناشی می‌شوند که در خانوادهٔ CD11 CD18 مولکول‌های اینتگرین به صورت مشترک وجود دارند. بیماری که در اثر این نقص ژنی به وجود می‌آید نقص چسبندگی لکوسیت (leukocyte adhesion deficiency) نامیده می‌شود (فصل ۲۱ را ببینید). این اختلال به وسیلهٔ عفونت‌های چرکزای مکرر مشخص می‌گردد و علت آن چسبندگی ناکافی نوتروفیل‌ها به اندوتلیوم در بافت‌های محل عفونت و احتمالاً اختلال در

فاگوسیتوز وابسته به iC3b باکتری‌ها می‌باشد.

اثرات پاتولوژیک سیستم کمپلمان

سیستم کمپلمان حتی زمانی که به طور مناسب تنظیم و فعال شود، می‌تواند آسیب بافتی قابل ملاحظه‌ای ایجاد کند. برخی از آثار پاتولوژیک همراه با عفونت‌های باکتریایی، ناشی از پاسخ‌های التهابی حاد با واسطهٔ کمپلمان در برابر ارگانیسم‌های عفونی می‌باشد. در برخی حالات، فعال‌شدن کمپلمان با ترومبوز داخل عروقی نیز همراه است که منجر به آسیب ایسکمیک بافت‌ها می‌شود. برای نمونه، آنتی‌بادی‌های ضد اندوتلیال در برابر پیوندهای بافتی رگ‌دار و کمپلکس‌های ایمنی تولید شده در بیماری‌های خودایمن، به اندوتلیوم رگ‌ها متصل شده و کمپلمان را فعال می‌کنند و به این ترتیب باعث ایجاد التهاب و تشکیل کمپلکس حمله به غشا (MAC) و آسیب به سطح اندوتلیال می‌شوند و شرایط مناسبی را برای انعقاد فراهم می‌کنند. شواهدی نیز وجود دارد که تعدادی از پروتئین‌های انتهایی کمپلمان، پروترومبینازها را در گردش خون فعال می‌کنند و مستقل از آسیب ایجادشده توسط MAC در اندوتلیوم، ترومبوز را آغاز می‌کنند.

آشکارترین نمونه شرایط پاتولوژیک ایجادشده توسط کمپلمان، بیماری‌های با واسطهٔ کمپلکس ایمنی می‌باشد. واسکولیت سیستمیک و گلومرولونفریت کمپلکس ایمنی بر اثر رسوب کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی در دیوارهٔ رگ‌ها و گلومرول‌های کلیوی ناشی می‌شوند (فصل ۱۹ را ببینید). کمپلمانی که به وسیلهٔ این کمپلکس‌های ایمنی رسوب کرده فعال شده است، پاسخ‌های التهابی حادی را آغاز می‌کند که دیوارهٔ رگ‌ها یا گلومرول‌ها را تخریب کرده و باعث ترومبوز، آسیب ایسکمیک به بافت‌ها و اسکار می‌شود. مطالعات انجام شده با موش‌های حذف ژن‌شدهٔ فاقد پروتئین‌های C3 یا C4 کمپلمان یا فاقد پذیرنده‌های Fcγ نشان می‌دهند که فعال‌شدن لکوسیت‌ها با واسطهٔ پذیرندهٔ Fc از طریق رسوب IgG باعث ایجاد التهاب و آسیب بافتی می‌شوند بدون این که نیازی به فعال‌شدن کمپلمان باشد.

امروزه دو عامل درمانی که سیستم کمپلمان را هدف قرار می‌دهند، برای استفاده در کلینیک تأیید شده‌اند. آنتی‌بادی‌های علیه C5 انسانی که مانع تجزیهٔ پروتئولیتیکی C5 می‌شوند، برای درمان هموگلوبینوری حمله‌ای شبانه، سندرم اورمیک همولیتیک میانجی شده با کمپلمان و نورومیلیت نوری [neuromylitis optica] استفاده می‌شوند و این آنتی‌بادی‌ها همچنین به عنوان یک روش درمانی در تعدادی از اختلالات التهابی مزمن در حال بررسی هستند. C1 INH انسانی نوترکیب برای درمان بیماران آنژیوادم ارثی استفاده می‌شود.

گریز میکروب‌ها از کمپلمان

در پاتوژن‌ها مکانیسم‌های مختلفی برای گریز از سیستم کمپلمان، تکامل یافته است. برخی میکروب‌ها دیواره‌های سلولی ضخیمی را ایجاد می‌کنند که از اتصال پروتئین‌های کمپلمان همانند MAC جلوگیری می‌کنند. باکتری‌های گرم مثبت و برخی قارچ‌ها نمونه‌هایی از میکروب‌هایی هستند که از این استراتژی گریز نسبتاً غیراختصاصی استفاده می‌کنند. تعداد کمی از مکانیسم‌های اختصاصی‌تر که توسط زیرگروه منتخبی از پاتوژن‌ها استفاده می‌شوند در اینجا بحث خواهند شد. این مکانیسم‌های گریز را می‌توان به سه گروه تقسیم کرد.

- ***میکروب‌ها می‌توانند با فراخوانی پروتئین‌های تنظیم‌کننده کمپلمان میزبان، از سیستم کمپلمان بگریزند.*** بسیاری از پاتوژن‌ها در مقایسه با میکروب‌های غیربیماری‌زا اسید سیالیک‌ها را بارز می‌کنند که می‌توانند با فراخوانی فاکتور H که C3b را از Bb جدا می‌کند، مسیر آلترناتیو کمپلمان را متوقف کنند. برخی پاتوژن‌ها همانند *شیستوزوم‌ها*، *نایسریا گونوره‌آ* و برخی گونه‌های *هموفیلوس*، اسید سیالیک‌های میزبان را جمع‌آوری می‌کنند و به طریق آنزیمی، قند را به سطح خود منتقل می‌نمایند. برخی دیگر نظیر *اشرشیا کولی K1* و بعضی مننگوکوک‌ها، در طی تکامل راه‌های بیوسنتتیک خاصی را پیدا کرده‌اند تا اسید سیالیک تولید کنند. برخی میکروب‌ها پروتئین‌هایی را می‌سازند که می‌توانند پروتئین تنظیم‌کننده فاکتور H را به سطح سلول جذب نمایند. GP41 بر سطح HIV می‌تواند به فاکتور H متصل شود و اعتقاد بر این است که این خصوصیت ویروس در حفاظت ویریون سهم دارد. بسیاری از پاتوژن‌های دیگر در طی تکامل

پروتئین‌هایی کسب کرده‌اند که فراخوانی فاکتور H به دیواره‌های سلولی آنها را تسهیل می‌کنند. اینها شامل باکتری‌هایی چون *استرپتوکوک پیوژن*، *بورلیا بورگدوفری* (عامل بیماری لایم)، *نایسریا گونوره‌آ*، *نایسریا مننژیتیدیس*، *پاتوژن قارچی کاندیدا آلبیکنس* و نماتودهایی چون *اکینوکوکوس گرانولوزوس* هستند. سایر میکروب‌ها همانند HIV، پروتئین‌های متعدد تنظیم کننده میزبان را در پوشش خود جای می‌دهند. برای مثال، HIV، پروتئین‌های تنظیم کننده کمپلمان متصل به GPI (DAF و CD59) را هنگامی که از یک سلول آلوده جوانه می‌زند، به خود اضافه می‌کند.

- ***تعدادی از پاتوژن‌ها، پروتئین‌هایی را تولید می‌کنند که مراحل مختلفی در فعال‌سازی کمپلمان را مهار می‌کنند.*** *E.coli* یک پروتئین متصل شونده به C1q را می‌سازد که از تجمع C1q و C1r و C1s جلوگیری می‌کند. *استافیلوکوک اورئوس* (Staphylococcus aureus)، یک پروتئین به نام مهارکننده کمپلمان استافیلوکوکی را تولید می‌کند که به مبدل‌های C3 مسیر کلاسیک و آلترناتیو متصل می‌شود و به صورت پایدار آنها را مهار می‌سازد و بنابراین از هر سه مسیر کمپلمان جلوگیری می‌کند. گلیکوپروتئین C-1 از ویروس هرپس سیمپلکس، مبدل مسیر آلترناتیو را ناپایدار می‌سازند و این کار را از طریق ممانعت از اتصال جزء C3b به پروپردین انجام می‌دهند. GP160 که یک پروتئین غشایی بر روی *تریپانوزوم کروزی* (Trypanosoma cruzi) عامل ایجاد بیماری شاگاس (Chagas' disease) است، به C3b متصل می‌شود و از تشکیل مبدل C3 جلوگیری می‌کند و همچنین تخریب آن را تسریع می‌کند. پروتئین مهارکننده کمپلمان ویروس واکسینا از نظر ساختاری به C4BP انسان شبیه است، اما می‌تواند هم به C4b و هم C3b متصل شود و تخریب مبدل‌های C3 و C5 را تسریع بخشد.
- ***التهاب با واسطه کمپلمان همچنین می‌تواند توسط محصولات میکروبی مهار شود.*** S.aureus یک پروتئین به نام پروتئین مهارکنندهٔ کموکاین استافیلوکوکی (chemokine inhibitory protein of staphylococci [CHIPS]) را تولید می‌کند که یک آنتاگونیست آنافیلاتوکسین C5a است.

خلاصه

- ایمنی هومورال به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌ها میانجی‌گری می‌شود و بازوی اجرایی سیستم ایمنی آداپتیو در دفاع علیه میکروب‌های خارج سلولی و سموم میکروبی به شمار می‌رود. آنتی‌بادی‌هایی که سبب محافظت در برابر عفونت می‌شوند، یا به وسیلهٔ پلاسماسل‌های با عمر طولانی که بعد از اولین برخورد با آنتی‌ژن میکروبی تولید می‌گردند و یا بعد از فعال‌شدن مجدد سلول‌های B خاطره توسط آنتی‌ژن، به وجود می‌آیند.
- آنتی‌بادی‌ها مانع عفونت‌زایی میکروب‌ها می‌گردند یا آنها را خنثی می‌کنند و برای این منظور به میکروب‌ها متصل می‌شوند و از طریق ممانعت فضایی، جلوی واکنش متقابل میکروب‌ها با پذیرنده‌های سلولی را می‌گیرند. ضمناً آنتی‌بادی‌ها با مهار اتصال سموم به سلول‌های میزبان، جلوی اثرات پاتولوژیک آنها را می‌گیرند.
- ذرات پوشیده شده از آنتی‌بادی (اپسونیزه شده) با اتصال نواحی Fc آنتی‌بادی‌ها به پذیرنده‌های Fc فاگوسیت‌ها، فاگوسیتوز می‌شوند. انواع متعددی از پذیرنده‌های Fc وجود دارند که دارای ویژگی برای زیرکلاس‌های مختلف IgG و نیز آنتی‌بادی‌های IgA و IgE هستند و پذیرنده‌های Fc مختلف با میل پیوندی متفاوت به آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شوند. اتصال مجموعهٔ آنتی‌ژن - Ig به پذیرنده‌های Fc فاگوسیتی، سیگنال‌هایی نیز ارسال می‌کند که فعالیت‌های میکروب‌کشی فاگوسیت‌ها را تحریک می‌نمایند.
- سیستم کمپلمان شامل پروتئین‌های سرمی و غشایی است که به صورت کاملاً منظم با یکدیگر واکنش می‌دهند تا محصولات پروتئینی تولید کنند که از نظر بیولوژیکی فعال باشند. سه مسیر اصلی فعال‌شدن کمپلمان عبارتند از: مسیر آلترناتیو که بر سطوح میکروبی و در عدم حضور آنتی‌بادی فعال می‌شود، مسیر کلاسیک که به وسیلهٔ کمپلکس‌های آنتی‌ژن - آنتی‌بادی فعال می‌گردد و مسیر لکتین که با اتصال لکتین‌های در گردش

به کربوهیدرات‌های سطح پاتوژن‌ها آغاز می‌گردد. این مسیرها، آنزیم‌هایی تولید می‌کنند که پروتئین C3 را می‌شکنند و فرآورده‌های حاصل از شکستن C3 به طور کووالان به سطوح میکروبی یا آنتی‌بادی‌ها متصل می‌شوند، در نتیجه مراحل بعدی فعال شدن کمپلمان تنها به این نواحی محدود می‌گردد. همه مسیرها، به همدیگر در یک مسیر مشترک ملحق می‌شوند که مستلزم تشکیل حفره غشایی پس از شکستن پروتئولیتیک C5 است.

- فعال‌شدن کمپلمان به وسیلهٔ پروتئین‌های متعدد پلاسمایی و متصل به غشا تنظیم می‌شود که مراحل مختلف آبشارها را مهار می‌کنند.
- اعمال بیولوژیک سیستم کمپلمان شامل اپسونیزاسیون ارگانیسم‌ها و کمپلکس‌های ایمنی به وسیلهٔ قطعات پروتئولیتیک C3، سپس اتصال به پذیرنده‌های فاگوسیتی برای قطعات کمپلمان و پاکسازی از طریق فاگوسیتوز، فعال‌شدن سلول‌های التهابی به وسیلهٔ قطعات پروتئولیتیک پروتئین‌های کمپلمان به نام آنافیلاتوکسین‌ها (C5a, C4a, C3a)، سیتولیز سلولی از طریق تشکیل MAC بر سطوح سلولی، انحلال و پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی و افزایش پاسخ‌های ایمنی هومورال می‌باشند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Antibody Effector Functions and Fc Receptors

*Berken A, Benacerraf B. Properties of antibodies cytophilic for macrophages. *J Exp Med.* 1966;123:119–144. *(This was the first report that recognized the existence of Fc receptors.)*

Bournazos S, Wang TT, Dahan R, et al. Signaling by antibodies: recent progress. *Annu Rev Immunol.* 2017;35:285–311.

Castro-Dopico T, Clatworthy MR. IgG and Fc gamma receptors in intestinal immunity and inflammation. *Front Immunol.* 2019;10:805.

Chenoweth AM, Wines BD, Anania JC, Mark Hogarth P. Harnessing the immune system via FcγR function in immune therapy: a pathway to next-gen MAbs. *Immunol Cell Biol.* 2020;98:287–304.

de Taeye SW, Rispens T, Vidarsson G. The ligands for human IgG and their effector functions. *Antibodies (Basel).* 2019;8:30.

Lu LL, Suscovich TJ, Fortune SM, Alter G. Beyond binding: antibody effector functions in infectious diseases. *Nat Rev Immunol.* 2018;18:46–61.

Seeling M, Bruckner C, Nimmerjahn F. Differential antibody glycosylation in autoimmunity: sweet biomarker or modulator of disease activity? *Nat Rev Rheumatol.* 2017;13:621–630.

Wang TT, Ravetch JV. Functional diversification of IgGs through Fc glycosylation. *J Clin Invest.* 2019;129:3492–3498.

Complement

*Bordet J. On the agglutination and dissolution of red blood cells by the serum of animals injected with defibrinated blood. *Ann Inst Pasteur.* 1898;12:688–695. *(In this study a serum component other than antibody that helped antibodies cause the lysis of red blood cells, later to be called "complement," was discovered. Bordet received the Nobel prize for this discovery.)*

Garcia BL, Zwarthoff SA, Rooijakkers SH, Geisbrecht BV. Novel evasion mechanisms of the classical complement pathway. *J Immunol.* 2016;197:2051–2060.

Goldberg BS, Ackerman ME. Antibody-mediated complement activation in pathology and protection. *Immunol Cell Biol.* 2020;98:305–317.

Haapasalo K, Meri S. Regulation of the complement system by pentraxins. *Front Immunol.* 2019;10:1750.

Liszewski MK, Java A, Schramm EC, Atkinson JP. Complement dysregulation and disease: insights from contemporary genetics. *Annu Rev Pathol.* 2017;12:25–52.

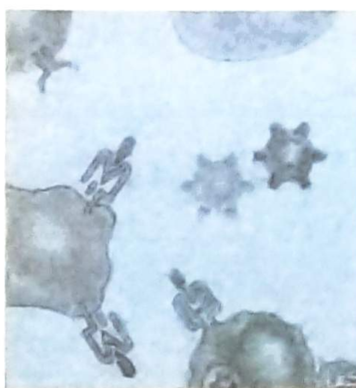
Presumey J, Bialas AR, Carroll MC. Complement system in neural synapse elimination in development and disease. *Adv Immunol.* 2017;135:53–79.

Reis ES, Mastellos DC, Hajishengallis G, Lambris JD. New insights into the immune functions of complement. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:503–516.

Ricklin D, Lambris JD. New milestones ahead in complement-targeted therapy. *Semin Immunol.* 2016;28:208–222.

Xie CB, Jane-Wit D, Pober JS. Complement membrane attack complex: new roles, mechanisms of action, and therapeutic targets. *Am J Pathol.* 2020;190:1138–1150.

فصل ۱۴





ایمنی تخصص یافته در سدهای اپی‌تلیال و بافت‌های مصون از پاسخ‌های ایمنی

تاکنون در این کتاب بیشتر بحث ما در مورد ایمنی ذاتی و آداپتیو، مربوط به ویژگی‌ها و مکانیسم‌های پاسخ‌های ایمنی در محل‌های آناتومیک بدن پستانداران بوده است. با این وجود، سیستم ایمنی ویژگی‌های خاصی را در بخش‌های مختلف بدن مخصوصاً در بافت‌های سد اپی‌تلیال به وجود آورده است. این ویژگی‌ها جهت حفاظت، علیه انواع چالش‌های میکروبی ایجاد شده در این نواحی و نیز اطمینان از اینکه ما در هماهنگی با ارگانیسم‌های غیربیماری‌زای کومنسال (commensal) که در سطوح اپی‌تلیوم و لومن اندام‌های مخاطی مستقر می‌شوند به طور مسالمت‌آمیز زندگی می‌کنیم ضروری است (جدول ۱-۱۴). مجموعه‌ای از سلول‌ها و مولکول‌های سیستم ایمنی که عملکردهای ویژه‌ای را در یک جایگاه آناتومیک خاص ایجاد می‌کنند، سیستم ایمنی ناحیه‌ای (regional immune system) نامیده می‌شوند. قسمت اعظم این فصل به بحث پیرامون این سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای می‌پردازد. نهایتاً بحث را با توضیح در مورد برخی از بافت‌ها که به طور طبیعی از پاسخ‌های ایمنی حمایت نمی‌کنند و احتمالاً پاسخ‌های ایمنی را به طور فعال سرکوب می‌کنند و نواحی مصون از ایمنی (Immune privileged) نامیده می‌شوند به پایان می‌رسانیم.

ویژگی‌های عمومی ایمنی در سدهای اپی‌تلیال

سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای شامل سیستم ایمنی

جدول ۱-۱۴. ویژگی‌های ایمنی ناحیه‌ای

ناحیه	ویژگی‌های خاص	ساختارهای آناتومیک خاص	سلول‌ها یا مولکول‌های تخصصی: عملکردها
سیستم معدی - روده‌ای	تحمل به آنتی‌ژن‌های غذایی تحمل به فلور میکروبی کومنسال اما پاسخ دهنده به پاتوژن‌های نادر ناحیه سطحی وسیع	لوزه‌ها پلاک‌های پیر فولیکول‌های لامینا پروپریا	سلول‌های اپی‌تلیال روده: ترشح موکوس سلول‌های M: نمونه‌برداری از آنتی‌ژن داخل لومن سلول‌های پانت (paneth): تولید دیفنسین IgA ترشحی و IgM: خنثی‌سازی میکروب‌ها در لومن زیرگروه‌های سلول‌های دندریتیک: نمونه‌برداری از آنتی‌ژن‌های لومن، نمونه‌برداری از آنتی‌ژن‌های لامینا پروپریا، القای تحمل سلول T، فعال‌شدن سلول T مجری، القای تعویض کلاس IgA درسلول‌های B، ایجاد فنوتیپ‌های لانه‌گزینی روده‌ای در سلول‌های B و T
سیستم تنفسی	برخورد با مخلوطی از پاتوژن‌های موجود در هوا و میکروب‌ها و ذرات بی‌ضرر	لوزه‌ها آدنوئیدها	سلول‌های اپی‌تلیال تنفسی مژه‌دار: تولید موکوس و دیفنسین و حرکت موکوس با میکروب‌ها و ذرات به دام افتاده به سمت خارج راه‌های هوایی IgA ترشحی، IgM، IgG: خنثی‌سازی میکروب‌های بیرون از سد اپی‌تلیال
سیستم ایمنی جلدی	ناحیه سطحی وسیع	سد اپی‌تلیال سنگفرشی مطبق کراتینیزه	کراتینوسیت‌ها: تولید کراتین، ترشح سایتوکاین و دیفنسین سلول‌های لانگرهانس: نمونه‌برداری از آنتی‌ژن‌های اپیدرم زیرگروه‌های سلول‌های دندریتیک: نمونه‌برداری از آنتی‌ژن‌های درم و القای تحمل سلول T؛ فعال‌سازی سلول T مجری و ایجاد فنوتیپ لانه‌گزینی پوستی در سلول‌های T

مخاطی، که از سدهای مخاطی معدی ـ روده‌ای، تنفسی، و ادراری ـ تناسلی حفاظت می‌کنند و نیز سیستم ایمنی جلدی (پوست) تشکیل شده است. سیستم ایمنی معدی- روده‌ای وسیع‌ترین و پیچیده‌ترین آنهاست. تخمین زده می‌شود که مخاط روده انسان بالغ حدوداً دارای 50×10^9 لنفوسیت باشد و آنتی‌بادی بیشتری در روده‌ها نسبت به مجموع سایر قسمت‌های سیستم ایمنی تولید می‌شود (جدول ۲-۱۴). اختصاص یافتن مقادیر زیادی از ذخایر سیستم ایمنی به روده، نشان‌دهندهٔ سطح وسیع مخاط روده‌ای است که به منظور به حداکثررساندن عملکرد جذبی اولیه بافت و همچنین مقاومت در برابر تهاجم میلیاردها باکتری موجود در لومن روده تکامل یافته است. همچنین پوست یک سد بافتی وسیع می‌باشد که باید از میکروب‌های محیطی که دسترسی آسان به لایه‌های خارجی آن دارند، محافظت شود. تخمین زده می‌شود که تعداد کل لنفوسیت‌ها در پوست حدود 20×10^9 باشد که تقریباً دو برابر تعداد کلی لنفوسیت‌های در گردش می‌باشد (جدول ۲-۱۴ را ببینید). خصوصیات فیزیکی مختلف مخاط (نرم، مرطوب و گرم) و پوست (سخت، خشک و

جدول ۲-۱۴. تعداد تخمینی لنفوسیت‌ها در بافت‌های مختلف

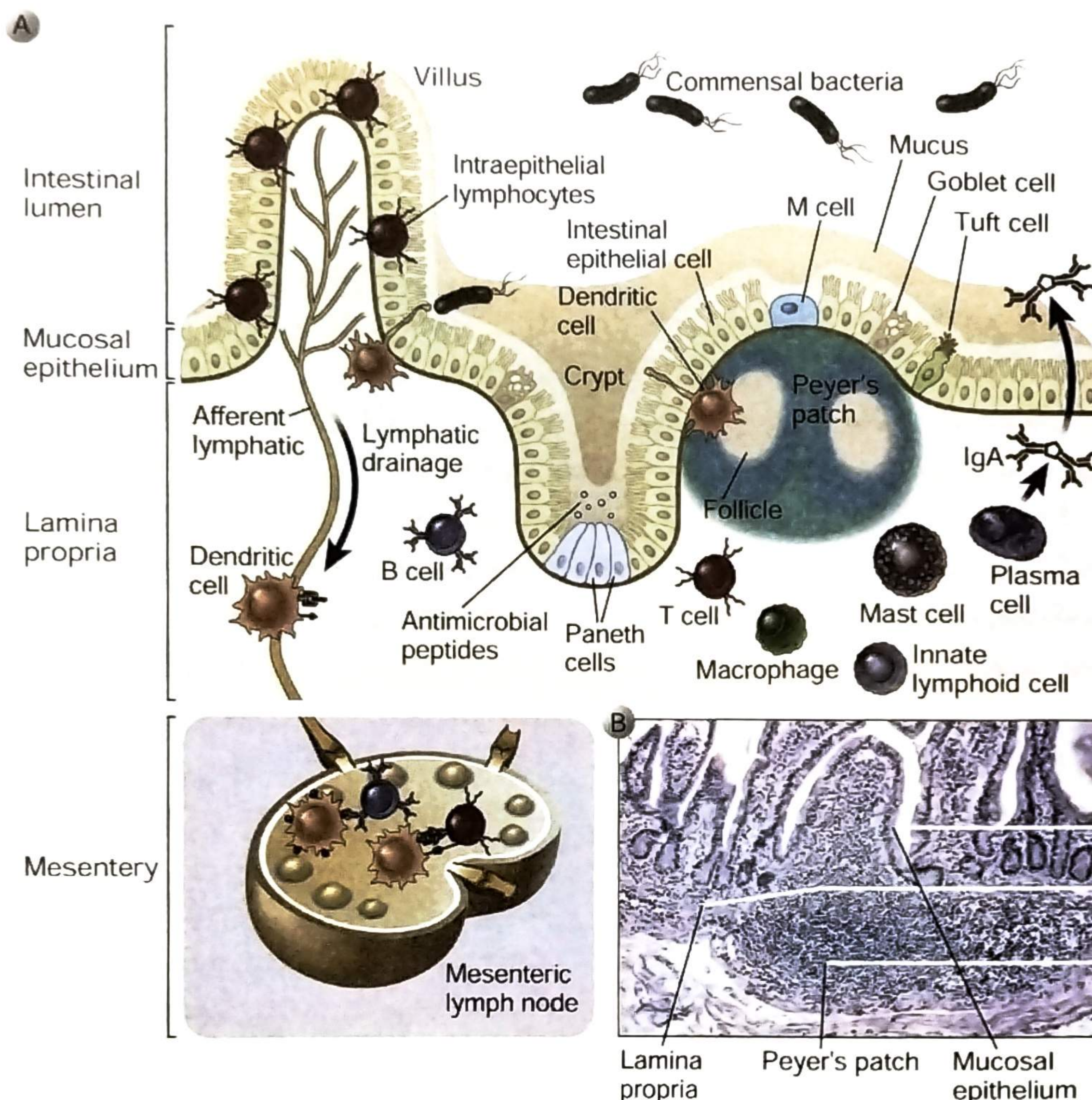
طحال	۷۰×۱۰^{۹}
گره لنفی	۱۹۰×۱۰^{۹}
مغز استخوان	۵۰×۱۰^{۹}
خون	۱۰×۱۰^{۹}
پوست	۲۰×۱۰^{۹}
روده‌ها	۵۰×۱۰^{۹}
کبد	۱۰×۱۰^{۹}
ریه‌ها	۳۰×۱۰^{۹}

سرد) باعث استقرار و تهاجم طیف وسیعی از میکروب‌ها می‌شود. بنابراین تعجب‌آور نیست که سیستم ایمنی در این دو نوع بافت به صورت‌های مختلفی تخصصی شده است.

سیستم‌های ایمنی در سدهای اپی‌تلیال یک سازماندهی آناتومیک اولیه مشترک دارند، این سازماندهی مشترک شامل لایه‌های زیر می‌باشد: لایه اپی‌تلیال خارجی که از تهاجم میکروبی ممانعت به عمل می‌آورد، بافت همبند زیرین حاوی انواع مختلف سلول‌ها، که پاسخ‌های ایمنی به ارگانیسم‌هایی را که از طریق اپی‌تلیوم نفوذ کرده‌اند میانجی‌گری می‌کنند و نیز بافت‌های لنفاوی ثانویه درناژ کننده موجود در همان ناحیه یا با فاصله دورتر که مکان‌هایی هستند که پاسخ‌های ایمنی آداپتیو به میکروب‌های مهاجم در آنجا گسترش می‌یابند. سد اپی‌تلیال می‌تواند همانند پوست دارای چند لایه ضخیم بوده یا مانند روده‌ها به صورت تک لایه روی غشاء پایه باشد. بافت همبند زیرین (مانند درم در پوست و لامینا پروپریا در روده) دارای تعداد فراوان و پراکنده‌ای از لنفوسیت‌ها، سلول‌های دندریتیک (DCs)، ماکروفاژها و سلول‌های دیگر می‌باشد که پاسخ‌های ایمنی ذاتی و فاز اجرایی پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را میانجی‌گری می‌کند. همچنین بافت مخاطی دارای بافت‌های لنفاوی ثانویه بدون کپسول و سازمان‌یافته‌ای است که بلافاصله زیر سد اپی‌تلیال قرار گرفته و شامل لنفوسیت‌های B و T، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها است. این مجموعه سلول‌های ایمنی اغلب **بافت لنفاوی همراه مخاط - mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)** نامیده می‌شوند و محل‌هایی هستند که در آنها برخی از پاسخ‌های ایمنی آداپتیو تخصص یافته ویژه مخاط گسترش می‌یابند. پاسخ‌های ایمنی آداپتیو در سیستم ایمنی سدهای اپی‌تلیال، در گره‌های لنفی درناژ کننده که در خارج از بافت‌های سدکننده (barrier tissues) قرار گرفته‌اند، نیز القاء می‌شوند. در پوست و بافت‌های مخاطی، آنتی‌ژن‌های خارج از سد اپی‌تلیال توسط سلول‌های تخصص یافته داخل اپی‌تلیوم نمونه‌برداری شده و به گره‌های لنفی درناژکننده یا MALT انتقال داده می‌شوند.

سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای دارای انواع سلول‌های تخصص یافته و مولکول‌هایی هستند که ممکن است در نقاط دیگر به فراوانی یافت نشوند. سلول‌هایی که محدود به یک یا چند سیستم ایمنی ناحیه‌ای هستند اما در سراسر سیستم ایمنی حضور ندارند شامل زیرگروه‌هایی از سلول‌های دندریتیک (برای مثال سلول‌های لانگرهانس در پوست)، سلول‌های انتقال‌دهندهٔ آنتی‌ژن (مانند سلول‌های میکروفولد [M] در روده)، لنفوسیت‌های T (مانند سلول‌های T گاما دلتا در اپی‌تلیال) و زیرگروه‌های لنفوسیت‌های B (مانند سلول‌های B و پلاسماسل‌های تولیدکننده ایمونوگلبولین A [IgA]) موجود در بافت‌های مخاطی و سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILCs) مختلف هستند. ویژگی‌های آناتومیک منحصر به فرد و نوع سلول‌ها در هر بافت مشخصات عملکردی خاصی به آن بافت می‌بخشد. برای مثال نمونه‌برداری از آنتی‌ژن‌ها در روده و انتقال آنها به بافت‌های لنفاوی ثانویه به نوع سلول و راه‌های درناژ لنف وابسته است که اساساً با آنچه در پوست و اعضای داخلی اتفاق می‌افتد، تفاوت دارد. به علاوه ساختارهای MALT در نواحی مختلف روده و سایر اعضای مخاطی ویژگی‌های متفاوتی دارند.

لنفوسیت‌های اجرایی که در گره‌های لنفی درناژ کننده یا MALT یک سیستم ایمنی ناحیه‌ای خاص (مانند پوست، رودهٔ کوچک) تولید می‌شوند، وارد جریان خون شده و ترجیحاً به همان عضو برمی‌گردند (به عنوان مثال درم و لامینا پروپریا به ترتیب). مهاجرت و مستقر شدن زیرگروه‌های لنفوسیت‌ها در بافت‌های مختلف تا حدی نتیجهٔ مکانیسم‌های لانه‌گزینی (homing) اختصاصی بافت می‌باشد که مستقیماً این زیر گروه‌ها را از



شکل ۱-۱۴. سیستم ایمنی معدی روده‌ای. **A.** دیاگرام شماتیک از اجزای سلولی سیستم ایمنی مخاطی روده. خصوصیات مهم شامل سد اپی‌تلیال پوشیده از موکوس ترشح شده، سلول‌های دندریتیک و میکروفولد (M) که آنتی‌ژن‌ها را نمونه‌برداری می‌کنند، سلول‌های Tuft که با ترشح سایتوکاین‌ها به کرم‌ها پاسخ می‌دهند، سلول‌های نگهبان ذاتی متنوع و لنفوسیت‌ها در لامینا پروپریا زیر لایه اپی‌تلیال، بافت‌های لنفی وابسته به مخاط سازمان یافته زیر سد اپی‌تلیال از جمله پلاک‌های پیر، گره‌های لنفی مزانتریک درناژ کننده و پلاسماسل‌های زیر اپی‌تلیوم که ایمونوگلبلین A (IgA) ترشح می‌کنند که به لومن انتقال می‌یابد. جزئیات نمونه‌برداری از آنتی‌ژن توسط سلول‌های دندریتیک و سلول‌های M، ساختار پلاک‌های پیر، مهاجرت لنفوسیت‌ها بین مخاط و گره‌های لنفی مزانتریک و ترشح و انتقال ایمونوگلبولین A (IgA)، همگی به تفصیل در این فصل توضیح داده شده‌اند. **B.** فتومیکروگراف از بافت لنفاوی مخاطی در روده انسان. تجمعات مشابهی از بافت لنفاوی در سراسر سیستم معدی روده‌ای یافت می‌شود.

خون به بافت‌های خاص می‌برد که بعداً به تفصیل در همین فصل بحث می‌شود.

سیستم‌های ایمنی ناحیه‌ای دارای عملکردهای تنظیمی مهمی هستند که از پاسخ‌های ناخواسته به میکروب‌های غیربیماریزا و مواد بیگانه موجود در سدهای مختلف جلوگیری می‌کنند. روشن‌ترین مثال، در مورد سیستم ایمنی وابسته به روده است که باید پاسخ علیه باکتری‌های کومنسال کلونیزه شده در لومن روده و همچنین مواد غذایی بیگانه را سرکوب نماید ولی در برابر باکتری‌های بیماریزا که به مقدار خیلی کمتر از کومنسال‌ها هستند، نیز

واکنش نشان دهد. سرکوب پاسخ‌های ایمنی علیه ارگانیسم‌های غیربیماریزا و مواد بیگانه بی‌ضرر در سایر نقاط از جمله پوست، ریه و دستگاه ادراری تناسلی که استریل نبوده و دائماً با محیط در تماس هستند، دارای اهمیت می‌باشد.

با این مقدمه، اکنون جزئیات این ویژگی‌های متنوع در سیستم‌های مختلف ایمنی ناحیه‌ای را با وسیع‌ترین آنها آغاز می‌کنیم.

ایمنی در سیستم معدی ـ روده‌ای

سیستم معدی ـ روده‌ای ـ مانند سایر بافت‌های مخاطی از یک ساختار لوله مانند پوشیده شده با یک لایه بهم پیوسته سلول‌های اپی‌تلیال تشکیل شده است که روی یک غشاء پایه قرار دارند و به عنوان سد فیزیکی در برابر محیط خارجی عمل می‌کنند. زیر اپی‌تلیوم روده یک لایه سست بافت همبند به نام لامینا پروپریا وجود دارد که حاوی عروق خونی، عروق لنفی و MALTs می‌باشد (شکل ۱-۱۴). زیر مخاط یک لایه بافت همبند متراکم مابین مخاط و لایه‌های عضلات صاف می‌باشد.

از دیدگاه ایمونولوژیست‌ها، سیستم معدی ـ روده‌ای دارای چندین خصوصیت برجسته می‌باشد. اول، مجموع مخاط روده کوچک و بزرگ دارای سطحی بیش از ۲۰۰ مترمربع می‌باشد (اندازه یک زمین تنیس) که بیشتر آن مربوط به ویلی و میکروویلی‌های روده کوچک می‌باشد. دوم، لومن روده مملو از میکروب‌ها است که بسیاری از آنها همراه غذا بلعیده می‌شوند و اغلب آنها به طور دائم در لومن افراد سالم به عنوان کومنسال رشد می‌کنند. تخمین زده می‌شود که بیش از ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ گونه مختلف از باکتری‌ها که تقریباً 10^{14} سلول هستند، در روده پستانداران زندگی می‌کنند. این تعداد حدوداً برابر کل سلول‌های بدن انسان و یا حدود ۱۰ برابر تعداد سلول‌های هسته‌دار بدن انسان هستند (حدود ۹۰٪ سلول‌های انسان، گلبول‌های قرمز بدون هسته هستند). حدوداً ۶۰۰,۰۰۰ ژن در میکروبیوم رودهٔ انسان وجود دارد که ۳۰ برابر بیشتر از کل ژن‌های ژنوم انسان می‌باشد. این نسبت‌ها باعث شده است که برخی از میکروب‌شناسان به این نکته اشاره کنند که ما انسان‌ها در حقیقت بیشتر باکتری هستیم تا انسان! انسان‌ها به گونه‌ای تکامل یافته‌اند که به این کومنسال‌ها برای اعمال متعددی وابسته می‌باشند؛ از جمله شکسته‌شدن اجزای رژیم غذایی که سلول‌های خود بدن قادر به هضم آن نیستند. این کومنسال‌ها همچنین با میکروب‌های بالقوه بیماریزا در روده رقابت کرده و از عفونت‌های آسیب‌رسان جلوگیری می‌کنند. اگرچه ارگانیسم‌های کومنسال زمانی که خارج از سد مخاطی روده هستند مفید می‌باشند، ولی چنانچه از سد مخاطی عبور کرده و وارد جریان خون شوند یا از جدار روده عبور نمایند، مخصوصاً در افراد با ایمنی تضعیف شده، می‌توانند به صورت بالقوه آسیب‌رسان باشند. به علاوه، ارگانیسم‌های بیماریزای غیرکومنسال می‌توانند زمانی که همراه آب یا غذای آلوده بلعیده می‌شوند به بخشی از مخلوط متنوع ارگانیسم‌های تشکیل دهنده فلور روده تبدیل شوند. این ارگانیسم‌های بیماریزا، شامل باکتری‌ها، ویروس‌ها، تک‌یاخته‌ها و انگل‌های کرمی هستند که می‌توانند بیماری علامت‌داری ایجاد کنند، حتی اگر بخش کوچکی از میکروب‌های لومن روده را تشکیل دهند. برای حفظ سلامتی، سیستم ایمنی مخاطی باید قادر باشد این پاتوژن‌های با تعداد نادر را در حضور تعداد بیشماری از میکروب‌های غیربیماریزا شناسایی و حذف نماید. سوم اینکه، روده به طور مداوم در معرض مواد بیگانه غیرمیکروبی موجود در غذای بلعیده شده قرار می‌گیرد و به طور طبیعی پاسخ‌های ایمنی علیه این مواد بیگانه ایجاد نمی‌شود.

این چالش‌ها با تکامل مجموعه پیچیده‌ای از راهکارهای شناسایی ایمنی ذاتی و آداپتیو و مکانیسم‌های اجرایی، حل شده است. در هر حال ایمنی روده‌ای ما را در مقابل عفونت محافظت می‌کند در حالی که به میکروب‌های کومنسال اجازه ماندگاری می‌دهد. روده از سه طریق اصلی باعث جلوگیری از عفونت می‌شود.

۱. وجود لایه مخاطی ضخیم که بسیاری از ارگانیسم‌های داخل لومن را از اپی‌تلیوم روده دور نگه می‌دارد.
۲. پپتیدهای آنتی‌بیوتیک تولید شده به وسیله سلول‌های اپی‌تلیال روده که باعث کشتن پاتوژن‌ها در لومن و یا کاهش ورودشان به درون اپی‌تلیوم می‌شوند.
۳. IgA تولید شده به وسیلهٔ پلاسماسل‌های لامینا پروپریا به درون لومن انتقال داده می‌شود و پاتوژن‌ها را قبل از ورودشان از طریق اپی‌تلیوم، خنثی می‌کند.

سیستم ایمنی معدی- روده‌ای می‌بایست به طور دائم تعادل را بین دفاع علیه پاتوژن‌های روده‌ای و تحمل به کومنسال‌ها و آنتی‌ژن‌های غذایی حفظ کند. تنها بعضی از مکانیسم‌های مسئول در ایجاد این تعادل شناخته شده‌اند. متأسفانه عفونت‌های روده‌ای با واسطه ارگانیسم‌های پاتوژن، اغلب به وسیلهٔ ایمنی مخاطی کنترل نشده و سالانه علت میلیون‌ها مرگ و میر در سطح جهان به شمار می‌روند. بسیاری از ویژگی‌های سیستم ایمنی معدی- روده‌ای با دیگر بافت‌های مخاطی مشترک است و به این ویژگی‌های مشترک ایمنی مخاطی اشاره خواهیم کرد.

ایمنی ذاتی در سیستم معدی ـ روده‌ای

سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای پوشاننده روده کوچک و بزرگ بخش مهمی از سیستم ایمنی ذاتی معدی ـ روده‌ای را تشکیل می‌دهند که در پاسخ به پاتوژن‌ها و نمونه‌برداری از آنتی‌ژن برای انتقال به سیستم ایمنی آداپتیو روده مشارکت دارند. چند نوع مختلف از سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای وجود دارند که همگی از یک پیش‌ساز مشترک در کریپت‌های غدد روده‌ای منشأ می‌گیرند. از میان این سلول‌ها، سلول‌های گابلت (Goblet) ترشح کننده موکوس، که در رأس ویلی‌های روده قرار گرفته‌اند، سلول‌های M نمونه‌بردار آنتی‌ژن، که در ساختارهای تخصصی گنبدی‌شکل بافت‌های لنفاوی یافت می‌شوند و سلول‌های پانت (paneth) ترشح کننده پپتیدهای ضد میکروبی موجود در قعر کریپت‌ها را می توان نام برد (شکل ۱-۱۴). تمامی این سلول‌ها به روش‌های مختلف با عملکرد سدی مخاط در ارتباط هستند (همان‌طور که در ادامه بحث می‌شود).

حفاظت ایمنی ذاتی در روده تا حدی به وسیلهٔ سدهای فیزیکی و شیمیایی ایجاد شده توسط سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی و ترشحات مخاطی آنها به وجود می‌آید. سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای مجاور، توسط پروتئین‌های تشکیل دهنده اتصالات محکم (tight junction)، به یکدیگر متصل می‌شوند که این کار حرکت میکروب‌ها را از بین این سلول‌ها به داخل لامینا پروپریا متوقف می‌کند. به علاوه سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی مواد ضدمیکروبی نظیر دیفنسین‌ها را تولید می‌کنند (فصل ۴ را ببینید). سلول‌های مختلف موجود در مخاط شامل سلول‌های اپی‌تلیال، سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها و سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILC) قادر به ایجاد پاسخ‌های التهابی و ضد ویروسی هستند. همانطور که در فصل ۴ بحث شد بسیاری از این پاسخ‌ها به وسیله اتصال پذیرنده‌های شناسایی‌کننده الگوها با لیگاندهای میکروبی ایجاد می‌شوند.

چندین پروتئین شدیداً گلیکوزیله مختلف به نام موسین‌ها که از سلول‌های گابلت ترشح می‌شوند، یک سد فیزیکی چسبناک ایجاد کرده و از تماس میکروب‌ها با پوشش اپی‌تلیال دستگاه معدی ـ روده‌ای جلوگیری می‌کنند. موسین‌ها حاوی انواع مختلف الیگوساکاریدهای (O-linked) بوده و گلیکوپروتئین‌های سطح سلولی و ترشح شده را شامل می‌شوند. بیشتر موکوس روده شامل MUC2 است که یک ژل هیدراته با ضخامت ۳۰۰ تا ۷۰۰ میکرومتر را تشکیل می‌دهد. در رودهٔ کوچک موکوس یک تک‌لایه را تشکیل می‌دهد و اغلب باکتری‌ها در بخش خارجی موکوس یافت می‌شوند. بنابراین باکتری‌ها بندرت تماس مستقیم با سلول‌های اپی‌تلیال رودهٔ کوچک دارند، بجز در نوک ویلی‌ها که به سمت بالای (خارج) لایه موکوس گسترش یافته‌اند. بالعکس، موکوس کولون دو لایه دارد. یک لایه بیرونی با تراکم کمتر که به طور طبیعی توسط باکتری‌ها کلونیزه می‌شود و لایه متراکم‌تر داخلی که به اپی‌تلیوم متصل است و عاری از باکتری می‌باشد. این لایه‌های مخاطی به صورت یک ماتریکس برای عرضه مواد ضدمیکروبی ترشح شده توسط سلول‌های اپی‌تلیال عمل می‌کند. برخی از موسین‌ها به صورت تله‌های مولکولی عمل می‌کنند که می‌توانند از سلول‌های اپی‌تلیال ریزش کرده و به پروتئین‌های چسبانی که باکتری‌های بیماریزا از آنها برای اتصال به غشای سلول میزبان استفاده می‌کنند، متصل شوند. علاوه بر موکوس ترشح شده، سطح رأسی سلول‌های اپی‌تلیال معدی ـ روده‌ای با پروتئین‌های موسینی متصل به غشاء پوشیده شده است که با گلیکولیپیدهای مختلف ترکیب می‌شوند تا گلیکوکالیکس را تشکیل دهند. این یک لایه ماکرومولکولی متراکم است که در نواحی مختلف روده ضخامتی بین ۳۰ تا ۵۰۰ نانومتر دارد. گلیکوکالیکس، همانند موکوس ترشح شده به عنوان یک سد فیزیکی برای ممانعت از تماس میکروبی عمل می‌کند.

سد موکوسی روده در پاسخ به سیگنال‌های مختلف محیطی و ایمنی دستخوش تغییر و تبدیل (turnover) و

تغییرات شیمیایی می‌شود که امکان افزایش سریع عملکرد سد مخاطی را فراهم می‌کند. موسین‌ها به طور دائم توسط سلول‌های گابلت در اپی‌تلیوم دستگاه معدی - روده‌ای و غدد زیرمخاطی تولید می‌شوند و هر ۶ تا ۱۲ ساعت توسط مولکول‌های تازه سنتز شده جایگزین می‌شوند. روزانه چندین لیتر موکوس در روده بالغین ترشح می‌شود. چندین محرک ایمنی و محیطی مختلف می‌توانند باعث تولید بیش از حد موسین شوند. این محرک‌ها شامل سایتوکاین‌ها (IL-1، IL-4، IL-6، IL-9، IL-13، فاکتور نکروزدهندهٔ تومور (TNF) و اینترفرون‌های نوع I)، محصولات نوتروفیلی (مانند الاستاز) و پروتئین‌های چسبان میکروبی هستند. این محرک‌ها نه تنها بروز ژن موسین را افزایش می‌دهند بلکه گلیکوزیلاسیون موسین‌ها را نیز به دلیل تغییرات القاء شده در بروز آنزیم‌های گلیکوزیل ترانسفراز تغییر می‌دهند. به نظر می‌رسد تغییرات ایجاد شده در کمیت و گلیکوزیلاسیون موسین‌ها عملکرد سدی علیه پاتوژن‌ها را افزایش می‌دهد.

دیفنسین‌های تولید شده توسط سلول‌های اپی‌تلیال روده حفاظت ایمنی ذاتی علیه باکتری‌های لومن روده را فراهم می‌نماید. دیفنسین‌ها پپتیدهایی هستند که توسط انواع مختلفی از سلول‌ها در بدن تولید شده و با واردشدن به غشای میکروب‌ها و از بین بردن یکپارچگی غشای فسفولیپیدی خارجی آنها، اثرات سمی کشنده خود را اعمال می‌کنند (فصل ۴ را ببینید). در رودهٔ کوچک، دیفنسین‌های اصلی، α-دیفنسین‌ها، شامل دیفنسین ۵ انسانی (HD5) و HD6 هستند که به صورت مداوم توسط سلول‌های پانت موجود در قاعده کریپت‌های بین میکروویلی‌ها به صورت پروتئین پیش‌ساز غیرفعال تولید می‌شود. پپتیدهای فعال HD5 و HD6 نیز با تجزیه پروتئولیتیکی ناشی از تریپسین، که توسط سلول‌های پانت تولید می‌شود، ایجاد می‌گردند. در کولون، بتا - دیفنسین‌ها توسط سلول‌های اپی‌تلیال جاذب در کریپت‌های روده‌ای، برخی به صورت مداوم و برخی دیگر در پاسخ به IL-1 یا باکتری‌های مهاجم تولید می‌شوند. علاوه بر این، گرانول‌های نوتروفیل‌ها غنی از α-دیفنسین‌ها هستند که احتمالاً با اعمال ضدمیکروبی آنها در عفونت‌های دیواره روده در ارتباط است.

سلول‌های پانت و دیگر سلول‌های اپی‌تلیال روده همچنین لکتین‌های نوع C به نام regenerating islet-derived proteins (REGIII) را ترشح می‌کنند که مانع کلونیزه شدن باکتری‌ها در سطح اپی‌تلیال می‌شوند. REGIIIγ در موش و مشابه انسانی آن (REGIIIα) به پپتیدوگلیکان باکتری‌های گرم مثبت متصل می‌شوند و اثرات باکتریسیدال دارند.

پذیرنده‌های شبه Toll (TLRs) و پذیرنده‌های شبه NOD (NLRs) به وسیله سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای بارز شده، پاسخ‌های ایمنی به پاتوژن‌های مهاجم را افزایش داده ولی پاسخ‌های التهابی به باکتری‌های کومنسال را محدود می‌کنند. همان‌طور که در فصل ۴ بحث شد TLR ها و NLR ها پذیرنده‌های سلولی هستند که الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMPs) ایجاد شده توسط میکروب‌ها را شناسایی و سیگنال‌های سلولی برای ارتقای پاسخ‌های ضدویروسی و التهابی ایجاد می‌کنند. بیشتر باکتری‌های لومن روده تا زمانی که خارج از سد اپی‌تلیال باشند غیربیماریزا هستند با این که آنها ممکن است آرایش مشابهی از PAMP های بارز شده توسط باکتری‌های بیماریزا مانند لیپوپلی‌ساکارید، پپتیدوگلیکان‌ها، CpG DNA و فلاژلین را بیان کنند. سلول‌های اپی‌تلیال روده طیف وسیعی از TLR ها شامل TLR2,4,5,6,7,9 را همراه با پذیرنده‌های مختلف بارز شده در نواحی مختلف روده بروز می‌دهند. اتصال برخی از TLR ها باعث فسفوریلاسیون و سازمان‌یابی مجدد پروتئین‌های با اتصال محکم و در نتیجه افزایش استحکام اتصالات بین سلول‌های اپی‌تلیال می‌شود. همچنین سیگنال‌دهی TLR، تحرک و تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال روده را افزایش می‌دهد. سیگنال‌دهی TLR ترشح دیفنسین‌ها، لکتین‌های REGIII و IgA را تحریک می‌کند که همهٔ آنها از تجاوز باکتری‌ها به سد دفاعی جلوگیری خواهند کرد.

به دلیل اینکه پاسخ‌های التهابی که سلول‌های اپی‌تلیال روده را درگیر می‌کنند، می‌توانند عملکرد سدی را مختل نمایند و منجر به تهاجم باکتریایی و التهاب پاتولوژیک شوند، تعجب‌آور نخواهد بود اگر مکانیسم‌های کنترل کننده دقیق برای محدودکردن پاسخ‌های ایمنی ذاتی تکامل یافته باشد. به نظر می‌رسد که پاسخ‌های TLR در روده به وسیلهٔ میزان بروز آنها یا توسط بروز دسته‌بندی شده آنها در برخی مناطق خاص تنظیم گردد. چندین TLR، از جمله TLR5 که

فلاژلین‌های باکتریایی و TLR4 که اندوتوکسین باکتریایی را شناسایی می‌کنند، عمدتاً بر روی سطح بازولترال (قاعده‌ای جانبی) سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای بارز می‌شوند و در آنجا در دسترس باکتری‌هایی که از طریق سد تهاجم یافته‌اند، و نه باکتری‌های کومنسال موجود در لومن، قرار خواهند گرفت. به طور مشابه پذیرنده‌های خانواده NLR برای فلاژلین‌ها (به عنوان مثال NAIP) در سیتوزول سلول‌های اپی‌تلیال روده بارز می‌شوند و پاسخ‌های التهابی را فقط زمانی که باکتری‌های بیماریزا یا محصولات آنها به داخل سیتوزول راه یابند، فعال می‌کنند. همچنین شواهدی وجود دارد که تنظیم‌کنندگان سیگنال‌دهی TLR درون سلول‌های اپی‌تلیال روده آستانهٔ بالاتری، برای فعال نمودن پاسخ‌های التهابی، در مقایسه با سلول‌های اپی‌تلیال و سلول‌های دندریتیک سایر بافت‌ها دارند.

در افراد سالم، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک در لامینا پروپریای روده، التهاب را مهار کرده و هموستاز را برقرار می‌کنند. برخی ماکروفاژهای روده یک فنوتیپ منحصر به فرد دارند که آنها را قادر می‌سازد تا میکروب‌ها را فاگوسیت نموده و آنها را نابود کنند، اما همزمان سایتوکاین‌های ضدالتهابی مانند اینترلوکین ۱۰ ترشح کنند. ظاهراً این فنوتیپ توسط فاکتور تغییردهنده رشد بتا ($TGF-\beta$) در محیط مخاطی موضعی القاء می‌شود. بروز TLR4 روی ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک در لامینا پروپریا کمتر از سایر بافت‌ها است و بروز ژن التهابی در این سلول‌ها اغلب توسط محصولات میکروبی مهار می‌شود. این موضوع احتمالاً یک مکانیسم تکامل یافته به منظور جلوگیری از التهاب آسیب‌رسان در پاسخ به باکتری‌های کومنسال و محصولات باکتریایی می‌باشد که ممکن است از سد اپی‌تلیال عبور کنند.

ILCها در مخاط روده در دفاع ایمنی علیه باکتری‌ها و انگل‌ها، افزایش عملکرد سد اپی‌تلیال و مهار پاسخ‌ها به باکتری‌های کومنسال نقش دارند. ILCها، پذیرنده‌های آنتی‌ژنی سلول‌های T (TCRs) را بیان نمی‌کنند، اما در عوض در پاسخ به سایتوکاین‌های موضعی پیام دهنده، سایتوکاین‌های اجرایی ترشح می‌کنند و زیرگروه‌هایی از ILCها وجود دارند که سایتوکاین‌های معمول زیر گروه‌های سلول T یاریگر را ترشح می‌کنند (فصل ۲ و ۴). برخی از سایتوکاین‌هایی که ILCها را فعال می‌کنند به عنوان آلارمین (alarmins) در نظر گرفته می‌شوند، چون از سلول‌های اپی‌تلیال در پاسخ به آسیب یا میکروب‌ها آزاد می‌شوند و هشداری برای سیستم ایمنی محسوب می‌گردند. اغلب ILC3ها در بدن در روده حضور دارند و در پاسخ به IL-1 (یک آلارمین) و IL-23، سایتوکاین‌های IL-17 و IL-22 ترشح می‌کنند. IL-17، پاسخ التهابی حاد را در مقابل میکروب‌ها تقویت می‌کند و IL-17 و IL-22 هر دو با تحریک تولید دیفنسین و افزایش عملکرد اتصالات محکم اپی‌تلیال، باعث افزایش عملکرد سد مخاطی روده می‌شوند. مطالعات در موش نشان می‌دهد که ILC2ها نقش مهمی در ایمنی ذاتی روده‌ای علیه کرم‌ها ایفا می‌کنند. ILC2ها در پاسخ به سایتوکاین آلارمین IL33، که از سلول‌های اپی‌تلیال آسیب دیده یا تحت استرس آزاد می‌گردد، و سایتوکاین IL25 مشتق از اپی‌تلیوم، IL-5 و IL-13 ترشح می‌کنند. IL-5، ائوزینوفیل‌ها را فعال می‌کند که آنزیم‌هایی ترشح می‌کنند و باعث تخریب پوشش خارجی کرم‌ها می‌شوند. IL-13 با افزایش تولید موکوس در دفع کرم‌ها نقش دارد. یک نوع سلول اپی‌تلیال روده تخصص یافته که tuft نامیده می‌شود، به وسیلهٔ کرم‌ها و میکروب‌های دیگر فعال شده و میزان زیادی IL-25 ترشح می‌کند که باعث تحریک ترشح IL-13 از ILC2ها می‌شود که به نوبهٔ خود باعث تحریک تمایز سلول‌های گابلت ترشح کننده موکوس و سلول‌های tuft بیشتری از سلول‌های بنیادی واقع در کریپت‌های روده می‌شود.

عملکرد ILC در مخاط روده تا حدی توسط سیستم عصبی خودمختار (اتونوم) تنظیم می‌گردد. شواهد تجربی به دست آمده از مطالعات موشی نشان می‌دهند که ILCها در روده به وسیلهٔ نوروپپتیدهای تولید شده توسط نورون‌های روده‌ای در دیواره روده تحریک می‌شوند و به وسیلهٔ نوروترانسمیترهای تولید شده توسط نورون‌های سمپاتیک عصب دهنده روده مهار می‌شوند. اکثر شواهدی در مورد تنظیم نورونی ILCها بر روی ILC2ها تمرکز یافته‌اند. بسیاری از نورون‌های روده‌ای نوروپپتیدهایی شامل نورومدین U (neuromedin U) و پپتید عروقی- روده‌ای (vasointestinal peptide) تولید می‌کنند. تولید این ملکول‌ها پس از عفونت‌های کرمی روده‌ای افزایش می‌یابد.

هر دوی این پپتیدها می‌توانند قویاً و به سرعت ILC2ها را جهت ترشح IL-5 و IL-13 تحریک کنند و بنابراین منجر به افزایش ایمنی ضد کرم می‌شوند. متقابلاً، نوراپی‌نفرین تولید شده توسط نورون‌های سمپاتیک تولید IL-5 و IL-13 را از ILC2ها مهار کرده که این موضوع ممکن است در جهت تنظیم کاهشی پاسخ التهابی پس از حذف انگل کمک کند. سلول‌های گلیال روده‌ای که به طور نزدیکی با نورون‌های روده‌ای مرتبط می‌باشند، لیگاندهایی را برای یک پذیرنده انتقال سیگنال به نام RET که بر سطح ILC3های روده‌ای بارز می‌شود، ترشح می‌کنند. لیگاندهای RET مشتق از سلول‌های گلیال تولید IL-22 را از ILC3ها تحریک می‌کند که انسجام سد اپی‌تلیال روده‌ای را افزایش می‌دهد.

سلول‌های T نامتغیر مرتبط با مخاط (MAIT) برای متابولیت‌های ویتامین B تولید شده توسط باکتری و قارچ روده‌ای اختصاصی می‌باشند. اکثر سلول‌های MAIT انسانی در کبد حضور دارند، بنابراین در جایگاه پاسخ به میکروب‌های حمل شده از روده به وسیله گردش سیاهرگ باب حضور دارند. این سلول‌ها در فصل ۱۰ شرح داده شدند.

ایمنی آداپتیو در سیستم معدی - روده‌ای

سیستم ایمنی آداپتیو در سیستم معدی - روده‌ای ویژگی‌هایی دارد که از اعمال ایمنی آداپتیو در سایر اندام‌ها متمایز است.

- ***شکل اصلی ایمنی آداپتیو در روده ایمنی هومورال علیه میکروب‌های لومن روده است.*** این عملکرد به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌های IgA دایمر که داخل لومن روده ترشح می‌شوند یا در مورد شیرخوارانی که با شیر مادر تغذیه می‌شوند، توسط IgA که به داخل کلستروم و شیر مادر ترشح شده و به وسیلهٔ شیرخوار بلعیده می‌شود، انجام می‌گردد. این آنتی‌بادی‌ها در لومن به کومنسال‌ها و پاتوژن‌ها متصل شده و از تهاجم آنها از طریق سد اپی‌تلیال مخاطی و کلونیزه‌شدن در بافت‌ها جلوگیری می‌کنند.
- ***علت برتری میزان IgA در ترشحات مخاطی، خصوصاً در روده این است که سلول‌های B فعال شده در گره‌های لنفی درناژکننده مخاط یا در بافت‌های لنفاوی مخاطی تمایل دارند تحت کلاس سوئیچینگ به IgA قرار گیرند و سلول‌های B تولید کننده IgA نیز گرایش به لانه‌گزینی در روده دارند.*** مکانیسم‌های اساسی این دو ویژگی غیرمعمول سلول‌های B مخاطی را بعداً توضیح خواهیم داد.
- ***پاسخ‌های ایمنی محافظت کننده وابسته به سلول علیه میکروب‌ها در روده، با واسطهٔ سلول‌های T یاریگر میانجیگری می‌شوند.*** سلول‌های Th17، بیشترین زیرگروه سلول T مجری، در مخاط روده می‌باشند، اما سلول‌های Th1 و Th2 نیز حضور دارند.
- ***مکانیسم اصلی برای کنترل پاسخ‌های التهابی در روده، فعال‌شدن سلول‌های T تنظیمی (regulatory T cells, Tregs) است.*** در هیچ جای دیگر از بدن چنین تعهد گسترده‌ای از سوی سیستم ایمنی برای حفظ تولرانس نسبت به آنتی‌ژن‌های بیگانه از جمله آنتی‌ژن‌های غذایی و آنتی‌ژن‌های میکروبی کومنسال وجود ندارد. زیرگروه‌های Treg تولیدکننده IL-10 به تعداد بیشتری در بافت‌های لنفاوی مرتبط با مخاط (MALT) نسبت به سایر اندام‌های لنفاوی وجود دارند.

ما اکنون ویژگی‌های خاص ایمنی آداپتیو را در سیستم معدی - روده‌ای که شامل سازماندهی آناتومیک، نمونه‌برداری آنتی‌ژنی، لانه‌گزینی و تمایز لنفوسیتی و انتقال آنتی‌بادی به داخل لومن روده است، شرح خواهیم داد.

آناتومی عملکردی سیستم ایمنی آداپتیو در سیستم معدی - روده‌ای

پاسخ‌های ایمنی آداپتیو روده در مجموعه‌های سازمان یافته مجزایی متشکل از لنفوسیت‌ها و سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن، که ارتباط نزدیکی با سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی پوشاننده روده دارند و نیز در گره‌های لنفی مزانتریک، آغاز می‌شوند (شکل ۱-۱۴ را ببینید). لنفوسیت‌های بکر در این نواحی با آنتی‌ژن برخورد کرده و به سلول‌های اجرایی تمایز می‌یابند. این بافت‌های لنفی مرتبط با روده که مجاور اپتیلیوم مخاطی هستند اغلب به نام GALT نامیده می‌شوند که نوع معدی - روده‌ای MALT است. البته این لغات اغلب به جای هم استفاده می‌شوند. مشخص‌ترین ساختارهای GALT، **پلاک‌های پیر** (Peyer's patches)

هستند که عمدتاً در زیر اپی‌تلیال در ایلئوم دیستال یافت می‌شوند، البته بسیاری از فولیکول‌های لنفاوی یا به صورت مجزا یا در تجمعات کوچک در لامینا پروپریای آپاندیس و کولون یافت می‌شوند. پلاک‌های پیر حاوی فولیکول‌های لنفاوی با مراکز زایگر دارای لنفوسیت‌های B، سلول‌های T یاریگر فولیکولار، سلول‌های دندریتیک فولیکولار و ماکروفاژها هستند. مراکز زایگر در فولیکول‌ها توسط سلول‌های B فولیکولار بکر که IgD و IgM را بیان می‌کنند، احاطه شده‌اند. ناحیه‌ای که گنبد (dome) نامیده می‌شود، در بین فولیکول‌ها و اپی‌تلیوم پوشاننده قرار گرفته و حاوی لنفوسیت‌های B و T، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژهاست. بین فولیکول‌ها، نواحی پارافولیکولار غنی از سلول T وجود دارد که مشابه گره‌های لنفی هستند اما به طور کلی نسبت سلول‌های B به T در GALT حدود ۵ برابر بیشتر از گره‌های لنفی است. در مقایسه با گره‌های لنفی، ساختارهای GALT بدون کپسول هستند و آنتی‌ژن‌ها مستقل از عروق لنفاوی، به صورت مستقیم به این ساختارها تحویل می‌شوند. ایجاد ساختارهای لنفوئیدی تخصص یافته مانند پلاک‌های پیر و فولیکول‌های مجزا در لامینا پروپریای روده نیازمند سلول‌های القاگر بافت لنفاوی است که زیرگروهی از ILC3ها هستند که سایتوکاین لنفوتوکسین ـ β (LTβ) را تولید می‌کنند.

آنتی‌ژن می‌تواند از طریق سلول‌های تخصص یافته در اپی‌تلیوم روده به نام سلول‌های M از لومن روده به GALT منتقل شود (شکل ۲-۱۴). سلول‌های M در نواحی از اپی‌تلیوم روده به نام اپی‌تلیوم مرتبط با فولیکول (اپی‌تلیوم گنبدی) قرار گرفته و گنبدهای پلاک‌های پیر و سایر ساختارهای GALT را پوشانده‌اند. گرچه سلول‌های M و سلول‌های فراوان‌تر اپی‌تلیال با عملکرد جذبی احتمالاً از یک پیش‌ساز اپی‌تلیال مشترک منشأ گرفته‌اند، سلول‌های M با یک گلیکوکالیکس نازک، میکروویلی‌های نامنظم نسبتاً کوتاه (میکروفولد نامیده می‌شوند)، و روزنه‌های بزرگ در غشای آنها مشخص می‌شوند، همه این ویژگی‌ها برداشت آنتی‌ژن‌ها از لومن روده را افزایش می‌دهند. برخلاف اپی‌تلیوم با عملکرد جذبی، اپی‌تلیوم وابسته به فولیکول در جایی که سلول‌های M قرار دارند، کمبود سلول‌های گابلت ترشح کننده موکوس و سلول‌های پانت ترشح کننده دیفنسین و کاهش



شکل ۲-۱۴. سلول‌های M در رودهٔ کوچک. سلول‌های میکروفولد (M) سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای تخصص یافته‌ای هستند که در اپی‌تلیوم روده کوچک روی پلاک‌های پیر و فولیکول‌های لنفاوی لامینا پروپریا قرار دارند **(A)**. برخلاف سلول‌های اپی‌تلیال مجاور با حاشیه‌های میکروویلوس بلند و عملکردهای اولیه جذبی، سلول‌های M ویلوس‌های کوتاهتری دارند. در تصویر میکروسکوپ الکترونی، به نظر می‌رسد که سلول‌های M به صورت گودی‌هایی کنار سلول‌های اپی‌تلیال جذبی نمایش داده می‌شوند. **(B)** و در انتقال میکروب‌ها یا مولکول‌های دست‌نخورده از میان سد مخاطی به بافت‌های لنفی وابسته به روده نقش دارند، جایی که آنها به سلول‌های دندریتیک منتقل می‌شوند **(C)**.

توانایی انتقال IgA بـه درون لومـن دارد. ایـن ویـژگی‌های سلول‌های M ارتباط نزدیک آنها با آنتی‌ژن‌های مـیکروبی لومن را تسهیل می‌کند. عملکرد اصلی سلول‌های M، انتقال داخل سلولی مواد مختلف از لومن روده از عرض سد اپی‌تلیال به سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن زیرین است. سلول‌های M محتویات لومن روده را به طور مؤثری برداشت می‌کنند و این عمل را از طرق مختلفی از جمله فاگوسیتوز با روشی مشابه ماکروفاژها، و اندوسیتوز وزیکولی یا پینوسیتوز فاز مایع انجام می‌دهند. سلول‌های M مولکول‌های سطحی متنوعی را بروز می‌دهند که به ساختارهای مـیکروبی بـاند شـده و آنـها را برداشت می‌کنند. یک مثال گلیکوپروتئین ۲ می‌باشد که به پیلی تیپ I باکتری‌های گرم منفی روده متصل شده و باعث برداشت و انتقال این باکتری‌ها به پلاک‌های پیر می‌شود. این مسیرها، برداشت کل بـاکـتری‌ها، ویـروس‌ها و مـحصولات میکروبی محلول را امکان‌پذیر می‌سازند. برخلاف ماکروفاژها یا سلول‌های دندریتیک، سلول‌های M به صورت گسترده در پردازش مواد برداشته شده دخالت نمی‌کنند، بلکه مولکول‌ها و ذرات را از طریق وزیکول‌های اندوسیتیک در عرض سیتوزول حرکت داده و به وسیله اگزوسیتوز در غشای قاعده‌ای جانبی، آنها را به سلول‌های دندریتیک یا سـلول‌های B در نـواحـی گنبدی پلاک‌های پیر زیرین و فولیکول‌های لنفوئیدی لامینا پروپریا منتقل می‌کنند. گرچه سلول‌های M نقش مهمی در ایمنی حفاظتی علیه میکروب‌های لومن روده دارند، برخی از میکروب‌ها به‌گونه‌ای تکامل پیدا کرده‌اند که از سلول‌های M به عنوان راهی برای تهاجم از طریق سد مـخاطی اسـتفاده کنند. بهترین مثال در این رابطه، *سالمونلا تیفی موریوم* است که مشابه پاتوژن انسانی *سالمونلا تیفی* عامل تب تیفوئید می‌باشد. سلول‌های M، لکتین‌های اختصاصی بارز می‌کنند که به این باکتری‌ها اجازه می‌دهد بـه صـورت اخـتصاصی متصل شده و به داخل فـرو بـرده شـوند. بـاکـتری‌ها بـرای سلول‌های M توکسیک هستند و باعث تولید شکاف‌هایی در اپی‌تلیوم می‌شوند که تهاجم ارگانیسم‌های بیشتر را افزایش می‌دهد. لکتین‌های سلول M همچنین می‌توانند به وسیلهٔ ویروس‌های روده‌ای خاص در جهت شکستن سد اپی‌تلیال استفاده شوند.

گره‌های لنفی مزانتریک آنتی‌ژن‌های موجود در لنف را از روده کوچک و بزرگ جمع‌آوری کرده و محلی برای تمایز لنفوسیت‌های اجرایی و تـنظیمی هـستند کـه بـه لامینا پروپریا بـاز مـی‌گردند. ۱۰۰ تـا ۱۵۰ عـدد از ایـن گره‌های لنفی در مزانتر وجود دارند. گره‌های لنفی مزانتریک برخی عملکردهای مشابه GALT از جمله تمایز سلول‌های B به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA و تکامل سلول‌های T اجرایی و همچنین سلول‌های T تنظیمی را انجام می‌دهند. سلول‌هایی که در گره‌های لنفی مزانتریک در پاسخ به تهاجم پاتوژن‌ها یا باکتری‌های کـومنسال بـه غشـای روده تـمایز می‌یابند اغلب در لامینا پروپریا لانه‌گزینی مـی‌کنند (بعداً بحث می‌شوند).

لوزه‌های زبانی و کامی ساختارهای لنفاوی بـدون کپسول می‌باشند که به ترتیب در زیر مـخاط اپـی‌تلیال سنگفرشی مـطبق در قـاعدهٔ زبـان و اوروفـارنکس قـرار گرفته‌اند و جایگاه پاسخ ایمنی به مـیکروب‌های حـفره دهان می‌باشند. این لوزه‌ها با لوزه‌های نازوفارنژیال (آدنوئید هم نامیده می‌شوند)، یک حلقه از بافت‌های لنفاوی به نـام حلقه والدیر (Waldeyer) را تشکیل می‌دهند. بیشتر بـافت لوزه‌ای از فولیکول‌های لنفی که معمولاً دارای مراکـز زایگـر مشخص هستند، تشکیل شده‌اند. لوزه‌های زبـانی و کـامی توسط لایه‌های متعدد سلول‌های اپی‌تلیال سـنگفرشی، در مقایسه با لایه منفرد سلول استوانه‌ای اپی‌تلیال روده که لومن روده را از دیگر بافت‌های GALT جدا می‌کند، از حفرهٔ دهانی مملو از میکروب جدا می‌شوند. فرورفتگی‌های باریک و عمیق متعددی از اپی‌تلیوم سنگفرشی سطحی به نام کریپت وجود دارد که به داخل بافت فولیکولار لوزه‌ای نفوذ می‌کند. لوزه‌های زبانی و کامی به عفونت‌های مخاط اپی‌تلیال با بزرگ‌شدن قابل توجه و پاسخ‌های قوی آنتی‌بادی عـمدتاً از نـوع IgA واکنش نشان می‌دهند. به طور معمول، بزرگ‌شدن لوزه‌ها به علت عفونت با استرپتوکوک‌ها و ویروس اپشتین بـار ایـجاد می‌گردد که غالباً در کودکان اتفاق می‌افتد.

لنفوسیت‌های اجرایی که در GALT و گره‌های لنفی مزانتریک به وجود می‌آیند، با ویژگی لانه‌گزینی روده‌ای که وابسته بـه پـذیرنده‌های کـموکاینی و ایـنتگرین‌های انتخابی است، مشخص می‌گردند و از گردش خـون بـه سمت لامینا پروپریای روده بـازگشت مـی‌کنند (شکل ۳-۱۴). اعمال سیستم ایمنی معدی ـ روده‌ای وابسته به تعداد زیادی از سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی و سـلول‌های T

است که طی گردش مجدد به لامینا پروپریا بازگشته و به سرعت علیه پاتوژن‌ها پاسخ می‌دهند. هر دو سلول‌های B ترشح کننده IgA و سلول‌های T مجری، فنوتیپ لانه‌گزینی روده‌ای را کسب می‌کنند و این به دلیل تغییرات در مولکول‌های چسبان و پذیرنده‌های کموکاینی است که در طی فعال شدن لنفوسیت در GALT یا گره‌های لنفی درناژ کننده به دست آمده‌اند. اینتگرین اصلی روی لنفوسیت‌های B و T لانه‌گزینی کننده در روده $\alpha_4\beta_7$ است که به پروتئین MadCAM-1 بارز شده روی سلول‌های اندوتلیال وریدچه‌ای پس مویرگی در لامینا پروپریای روده متصل می‌شود. لانه‌گزینی روده‌ای همچنین نیازمند پذیرندهٔ کموکاینی CCR9 روی لنفوسیت‌های B و T و لیگاند کموکاینی آن CCL25 است که توسط سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای تولید می‌شود. بروز همزمان MadCAM-1 روی اندوتلیوم و CCL25 در بافت، محدود به روده است. لانه‌گزینی سلول‌های تولیدکننده IgA در کولون نیز نیازمند بروز CCR10 و کموکاین CCL28 است اما این یک مسیر اختصاصی روده‌ای نیست زیرا CCL28 توسط سلول‌های اپی‌تلیال در سایر بافت‌های مخاطی مانند سیستم ادراری تناسلی و ریوی نیز بارز می‌شود. آنتی‌بادی‌های منوکلونال بلوک کننده اختصاصی زنجیرهٔ α_4 از $\alpha_4\beta_7$ برای درمان بیماران مبتلا به بیماری التهابی روده (IBD) مورد استفاده قرار گرفته‌اند، براساس اطلاعات به دست آمده که نشان می‌دهد، سلول‌های T مجری از این اینتگرین برای ورود به بافت روده استفاده می‌کنند.

فنوتیپ لانه‌گزینی روده‌ای سلول‌های B تولیدکننده IgA و سلول‌های T مجری توسط سلول‌های دندریتیک و از طریق عمل اسید رتینوئیک در طی فرآیند فعال‌شدن سلول‌های T شکل می‌گیرد (شکل ۳-۱۴ را ببینید). علاوه بر پیشبرد تمایز سلول‌های T بکر به سلول‌های T مجری و سلول‌های B بکر به سلول‌های ترشح‌کننده آنتی‌بادی IgA (که بعداً بحث خواهد شد)، سلول‌های دندریتیک GALT و گره‌های لنفی مزانتریک، نیز سیگنال‌هایی را فراهم می‌کنند که منجر به بروز اینتگرین $\alpha_4\beta_7$ و CCR9 بر روی سلول‌های مجری می‌شود. القای این مولکول‌های لانه‌گزینی وابسته به ترشح رتینوئیک اسید توسط سلول‌های دندریتیک می‌باشد. بافت لنفاوی روده در معرض تماس با ویتامین A رژیم غذایی است و سلول‌های دندریتیک موجود در GALT و گره‌های لنفی مزانتریک، رتینالدئید دهیدروژناز (RALDH) ترشح می‌کنند که آنزیم مورد نیاز برای سنتز رتینوئیک اسید از ویتامین A است، در حالی که سلول‌های دندریتیک در سایر بافت‌ها این عملکرد را ندارند. به علاوه سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای، RALDH را نیز بارز می‌کنند و می‌توانند رتینوئیک اسید سنتز کنند. اینکه چگونه اسید رتینوئیک بروز مولکول‌های لانه‌گزینی روده را القاء می‌کند، شناخته نشده است. بر طبق این خصوصیات سیستم ایمنی روده‌ای، مشخص شده است که واکسیناسیون خوراکی باعث گسترش سلول‌های B تولیدکننده IgA لانه‌گزینی کننده در روده در مقایسه با ایمونیزاسیون داخل جلدی می‌شود.

لامینا پروپریا حاوی لنفوسیت‌های مجری، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها به طور پراکنده می‌باشد و محل انجام فاز اجرایی پاسخ‌های ایمنی آداپتیو معدی روده‌ای است. همانطور که قبلاً گفته شد لنفوسیت‌های مجری به وجود آمده در پلاک‌های پیر، سایر ساختارهای GALT و گره‌های لنفی مزانتریک، به داخل لامینا پروپریا باز می‌گردند. در این محل سلول‌های T می‌توانند به پاتوژن‌های مهاجم پاسخ دهند و سلول‌های B می‌توانند آنتی‌بادی‌هایی ترشح کنند که به داخل لومن منتقل شده و پاتوژن‌ها را قبل از تهاجم خنثی می‌کنند.

ایمنی هومورال در سیستم معدی روده‌ای

عملکرد اصلی ایمنی هومورال در سیستم معدی ـ روده‌ای خنثی‌کردن میکروب‌های لومن است و این عملکرد به طور عمده با واسطهٔ IgA تولید شده در لامینا پروپریا و انتقال آن از سراسر اپی‌تلیوم مخاطی به داخل لومن انجام می‌شود. مقادیر کمتر از IgG و IgM نیز به داخل لومن روده ترشح می‌شوند. در داخل لومن روده آنتی‌بادی‌ها به میکروب‌ها و توکسین‌ها متصل شده و با جلوگیری از اتصال آنها به سلول‌های میزبان آنها را خنثی می‌کنند. این شکل از ایمنی هومورال، که گاهی ایمنی ترشحی نامیده می‌شود، به خصوص در پستانداران به شکل بارزی تکامل یافته است. مطالعات در موش نشان داده که پاسخ‌های IgA تنها علیه آنتی‌ژن‌های بارز شده روی درصد کمی از گونه‌های کومنسال در روده به‌وجود می‌آید. این گونه‌ها



شکل ۳-۱۴. خصوصیات لانه‌گزینی لنفوسیت‌های روده‌ای. خصوصیات لانه‌گزینی روده‌ای لنفوسیت‌های مجری در بافت‌های لنفاوی مشخص می‌شود، جایی که آنها از پیش‌سازهای بکر تمایز می‌یابند. سلول‌های دندریتیک در بافت‌های لنفاوی وابسته به روده (GALT) مانند پلاک‌های پیر و گره‌های لنفی مزانتریک به وسیلهٔ سایتوکاین‌هایی مانند لنفوپوئتین استرومایی تیموس (TSLP) و سایر فاکتورها القاء می‌شوند تا رتینالدهید دهیدروژناز (RALDH) را بروز دهند که ویتامین A خوراکی را به رتینوئیک اسید تبدیل می‌کند. زمانی که سلول‌های T یا B بکر توسط آنتی‌ژن در GALT فعال می‌شوند در تماس با رتینوئیک اسید تولید شده توسط سلول‌های دندریتیک قرار گرفته و این پدیده بروز پذیرنده کموکاینی CCR9 و اینتگرین $\alpha_4\beta_7$ روی پلاسمابلاست‌ها و سلول‌های T مجری که از لنفوسیت‌های بکر تولید می‌شوند را القاء می‌کند. لنفوسیت‌های مجری وارد جریان خون شده و مجدداً به لامینا پروپریای روده باز می‌گردند زیرا کموکاین CCL25 (لیگاند CCR9) و مولکول چسبان (mucosal MAdCAM addressin cell adhesion molecule 1) (لیگاند $\alpha_4\beta_7$) روی سلول‌های اندوتلیال وریدچه‌ای لامینا پروپریا وجود دارند.

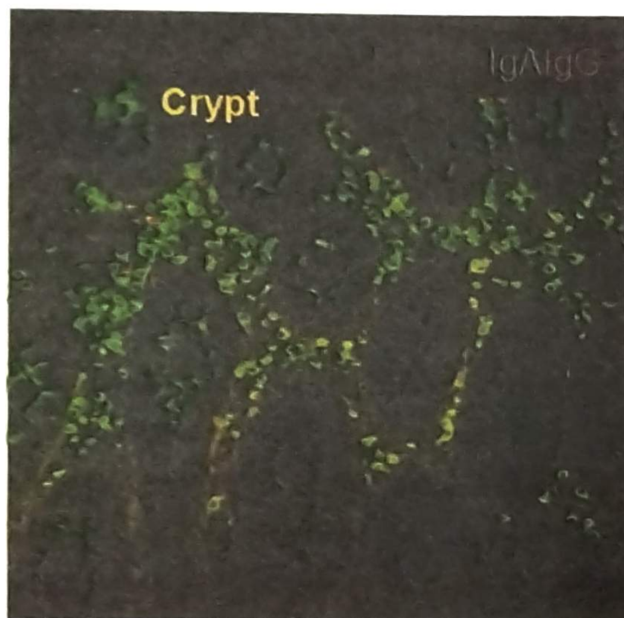
تا حد زیادی باکتری‌های موجود در روده کوچک هستند و نه در کولون. علاوه بر این اتصال اختصاصی میکروب‌ها، گلیکان‌های جزء ترشحی IgA (بعداً بحث خواهد شد)، توانایی اتصال به باکتری‌ها و کاهش تحرک آنها را دارند، در نتیجه از ورودشان به سد اپی‌تلیال جلوگیری می‌شود. بیماران مبتلا به نقص انتخابی IgA اغلب عفونت‌های معدی-روده‌ای و تنفسی را نشان می‌دهند (فصل ۲۱ را ببینید). IgA فراتر از نقشی که در ایمنی حفاظتی دارد، می‌تواند

کلونیزه‌شدن کومنسال‌های «مفید» مخصوصاً گونه‌های باکتریوئید را نیز در رودهٔ کوچک تسهیل کند. یک مکانیسم که از طریق آن IgA ترشحی ممکن است بقای گونه‌های باکتریایی خاصی را افزایش دهد این است که گلیکان‌های روی نواحی Fc و قطعه ترشحی به عنوان منابع کربن برای میکروب‌ها عمل می‌کنند. پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های بلعیده شده به صورت تیپیک و غالب توسط IgA انجام می‌شود و ایمنی ترشحی مکانیسم حفاظتی القاء شده به وسیلهٔ واکسن‌های خوراکی مانند واکسن فلج اطفال می‌باشد.

مقدار IgA تولید شده بیش از سایر ایزوتایپ‌های آنتی‌بادی است. تخمین زده می‌شود که یک فرد بالغ ۷۰ کیلوگرمی حدود ۲ گرم IgA در هر روز ترشح می‌کند که ۶۰ تا ۷۰٪ کل آنتی‌بادی‌های تولید شده را تشکیل می‌دهد. این میزان فراوان IgA به دلیل تعداد زیاد پلاسماسل‌های تولیدکننده IgA در GALT است که برخی تخمین می‌زنند که ۸۰ درصد کل پلاسماسل‌های ترشح کننده آنتی‌بادی در بدن را تشکیل می‌دهند (شکل ۴-۱۴). به دلیل این که سنتز IgA عمدتاً در بافت لنفاوی مخاطی رخ می‌دهد و بیشتر IgA تولید شده به طور موضعی به داخل لومن مخاطی منتقل می‌شود، این ایزوتایپ کمتر از $\frac{۱}{۴}$ آنتی‌بادی‌ها را در پلاسما تشکیل داده و در مقایسه با IgG بخش کوچکی از ایمنی هومورال سیستمیک را تشکیل می‌دهد.

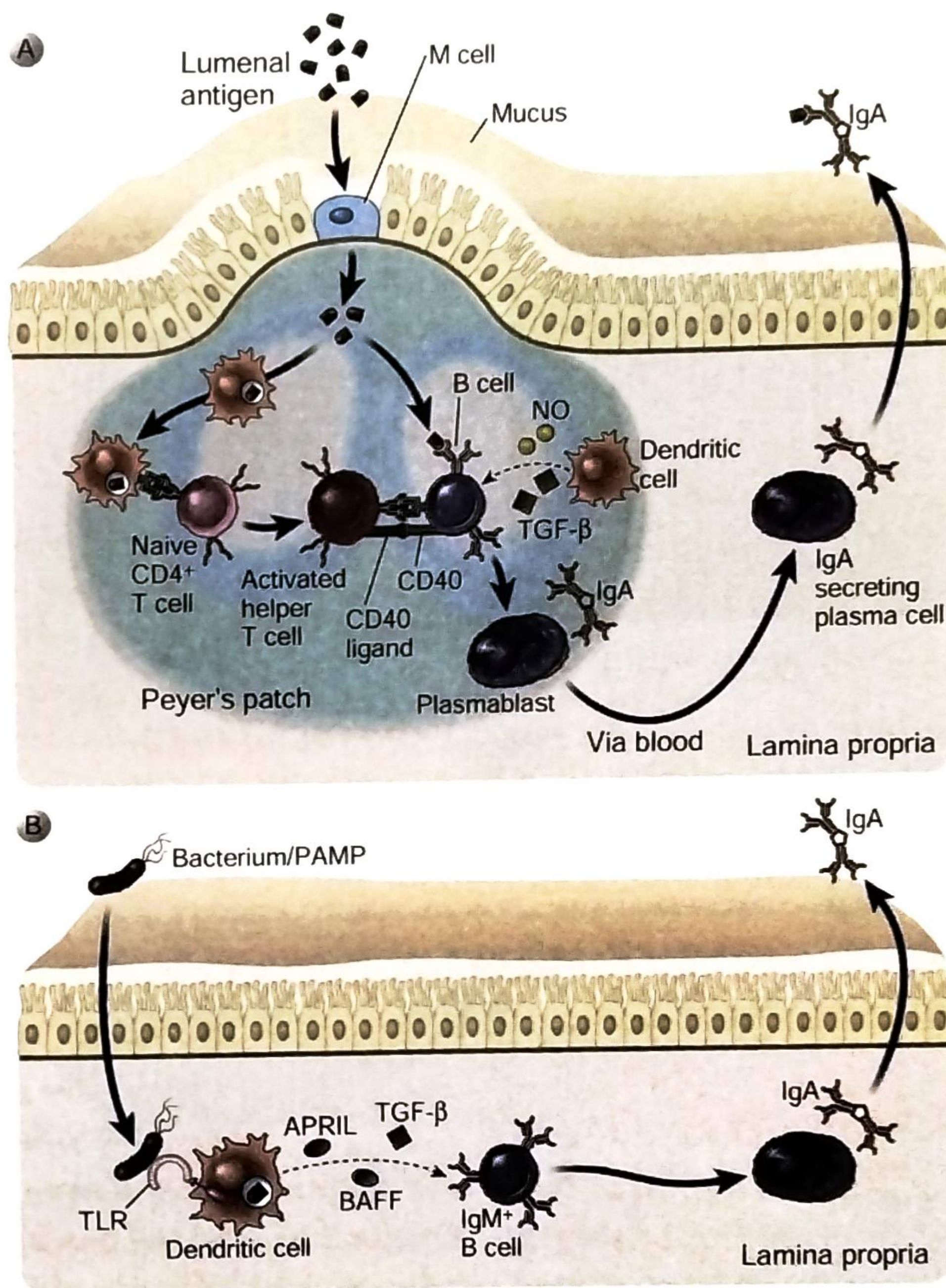
چند ویژگی منحصر به فرد محیط روده، منجر به تکامل انتخابی سلول‌های ترشح کننده IgA می‌شود که می‌توانند در سیستم معدی روده‌ای بمانند یا اگر وارد جریان خون شوند به لامینا پروپریای روده باز می‌گردند. نتیجه این است که سلول‌های ترشح‌کننده IgA به طور مؤثری مجاور اپی‌تلیومی تجمع می‌یابند که IgA ترشحی را برداشت نموده و آن را به درون لومن انتقال می‌دهد.

فراوانی پلاسماسل‌های روده‌ای که IgA تولید می‌کنند تا حدی به دلیل القای انتخابی تعویض ایزوتیپ به IgA در سلول‌های B موجود در GALT و گره‌های لنفی مزانتریک می‌باشد. تعویض کلاس IgA در روده می‌تواند با مکانیسم‌های وابسته یا مستقل از سلول T انجام شود (شکل ۵-۱۴). مطالعات بر روی موش‌ها نشان می‌دهند که بیشتر IgA ترشح شده داخل لومن روده با مکانیسم‌های



شکل ۴-۱۴. پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA در روده. فراوانی پلاسماسل‌های تولیدکننده IgA (سبز) در مخاط کولون در مقایسه با سلول‌های ترشح‌کننده IgG (قرمز) به وسیلهٔ رنگ‌آمیزی ایمونوفلورسانس نشان داده شده است. IgA ترانسیتوز شده توسط سلول‌های اپی‌تلیال کریپت در سیتوپلاسم آنها قابل مشاهده است (رنگ سبز فلورسانس).

مستقل از T تولید شده است. دو مرحله ضروری در تعویض کلاس IgA در هر دو نوع وابسته و مستقل از سلول T، شامل نسخه‌برداری لوکوس ژنومی IgA القا شده به واسطه سایتوکاین که باعث دسترسی به آنزیم‌های مورد نیاز جهت نوترکیبی سوئیچ می‌گردد، و بروز القا شده AID (activation-induced deaminase)، آنزیمی که نوترکیبی سوئیچ را میانجی‌گری می‌کند (فصل ۱۲ را ببینید). TGF-β سایتوکاین اصلی مورد نیاز برای تغییر ایزوتایپ IgA هم در نوع وابسته و هم مستقل از سلول T در روده و سایر بافت‌های مخاطی است. TGF-β در روده توسط سلول‌های اپی‌تلیال و سلول‌های دندریتیک GALT تولید می‌شود. به علاوه، سلول‌های دندریتیک GALT اینتگرین $\alpha_v\beta_8$ را بارز می‌کنند که برای فعال شدن TGF-β ضروری است. در تعویض کلاس IgA وابسته به سلول T، AID در سلول‌های B از طریق سیگنالینگ CD40 القا می‌گردد. این سیگنالینگ با اتصال لیگاند CD40 روی سلول‌های T یاریگر فولیکولی (Tfh) به



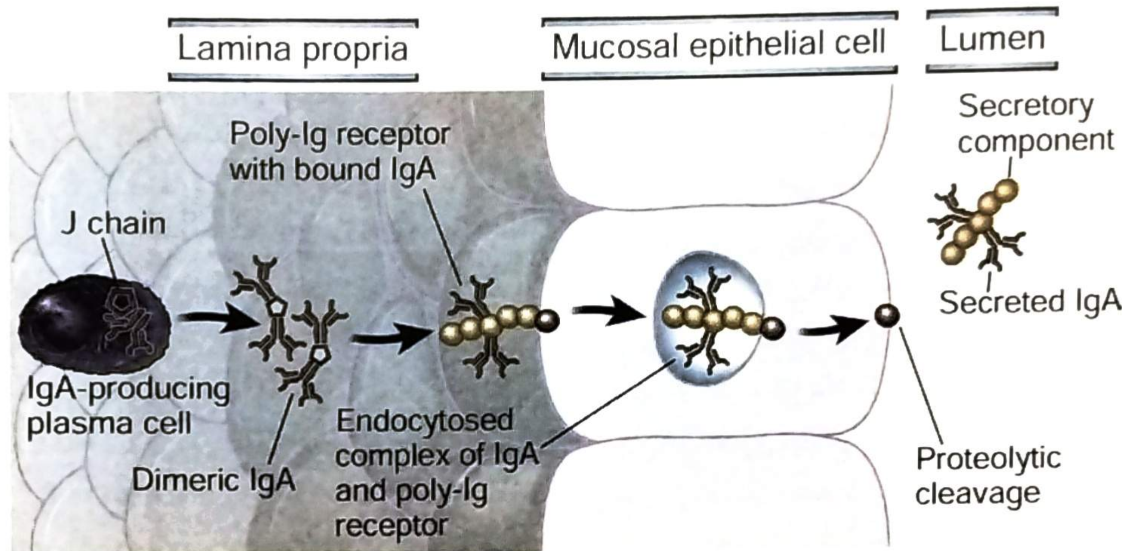
شکل ۵-۱۴. تعویض کلاس IgA در روده. تعویض کلاس IgA در روده به وسیلهٔ هر دو مکانیسم وابسته و مستقل از T رخ می‌دهد. **A.** در تعویض کلاس IgA وابسته به سلول T، سلول‌های دندریتیک قرار گرفته در گنبد زیر اپی‌تلیال پلاک‌های پیر آنتی‌ژن‌های باکتریایی منتقل شده توسط سلول‌های میکروفولد (M) را به دام انداخته و به ناحیهٔ بین فولیکول مهاجرت می‌کنند، جایی که آنها آنتی‌ژن را به سلول‌های $CD4^+$ T بکر عرضه می‌کنند. سلول‌های T فعال شده به سلول‌های T یاریگر با فنوتیپ T یاریگر فولیکولار متمایز شده و در تعامل متقابل با سلول‌های IgM^+ B عرضه کننده آنتی‌ژن که آنتی‌ژن‌های باکتری را برداشت و پردازش کرده‌اند درگیر می‌شوند. تغییر کلاس سلول B به IgA از طریق CD40L سلول T متصل شده به CD40 سلول B همراه با عملکرد TGF-β رخ می‌دهد. این مسیر وابسته به سلول T باعث تولید آنتی‌بادی IgA با میل پیوندی بالا می‌شود. **B.** تعویض کلاس IgA مستقل از T شامل فعال‌شدن سلول‌های IgM^+ B از جمله سلول‌های B-1 توسط سلول‌های دندریتیک است. سلول‌های دندریتیک فعال شده توسط لیگاند TLR، سایتوکاین‌هایی را ترشح می‌کنند که تعویض کلاس IgA را القا می‌کنند، این سایتوکاین‌ها شامل BAFF، APRIL و TGF-β هستند. این مسیر مستقل از سلول T باعث ایجاد آنتی‌بادی‌های IgA با میل پیوندی نسبتاً کم علیه باکتری‌های روده می‌شود. مکانیسم‌های مولکولی تعویض کلاس در فصل ۱۲ شرح داده شده‌اند.

APRIL: A proliferation-inducing ligand; BAFF: B cell-activating factor; PAMP: pathogen-associated molecular pattern.

CD40 روی سلول‌های B که آنتی‌ژن را به سلول‌های Tfh عرضه می‌کنند، فعال می‌شود (شکل ۵A-۱۴ را ببینید). در تعویض کلاس IgA مستقل از سلول T، بروز AID در سلول‌های B توسط فرم‌های غشایی و ترشحی سایتوکاین‌های APRIL (یک لیگاند القاکننده تکثیر [proliferation-inducing ligand]) و BAFF (فاکتور فعال‌کننده سلول B [B cell-activating factor]) القا می‌شود که از لحاظ ساختاری به CD40L مرتبط بوده و به پذیرنده مرتبط با CD40 بر روی سلول‌های B به نام TACI (transmembrane activator and calcium-modulating cyclohilin-ligand interactor) متصل می‌شوند. APRIL و BAFF توسط سلول‌های دندریتیک GALT تولید می‌شوند، و سلول‌های اپی‌تلیال روده APRIL را در پاسخ به لیگاندهای TLR ایجاد شده توسط باکتری‌های کومنسال تولید می‌کنند. همچنین سلول‌های اپی‌تلیال روده لنفوپوئتین استرومایی تیموسی (TSLP) [thymic stromal lymphopoietin] را در پاسخ به سیگنال‌های TLR تولید می‌کنند و TSLP تولید بیشتر APRIL را به وسیلهٔ سلول‌های دندریتیک GALT تحریک می‌کند. همچنین لیگاندهای TLR ساخته شده توسط باکتری‌های کومنسال روده، بیان آنزیم نیتریک اکساید سنتاز القایی را در سلول‌های دندریتیک افزایش می‌دهد که منجر به تولید نیتریک اکساید می‌گردد. تصور می‌شود نیتریک اکساید تعویض کلاس IgA وابسته و مستقل از سلول T را از طریق افزایش بروز APRIL و پذیرنده‌های TGF-β افزایش می‌دهد. تولید IgA توسط سلول‌های B روده‌ای تا حدی وابسته به متابولیت ویتامین A یعنی آل-*ترانس* رتینوئیک اسید است که به وسیلهٔ سلول‌های اپی‌تلیال روده و سلول‌های دندریتیک GALT تولید می‌شود، گرچه مکانیسمی که توسط آن اسید رتینوئیک تولید IgA را افزایش می‌دهد، شناخته نشده است. همچنین اسید رتینوئیک در لانه‌گزینی سلول‌های B در روده، همانطور که قبلاً گفته شد، اهمیت دارد. در مقایسه با بافت‌های لنفاوی غیرمخاطی مانند طحال و گره‌های لنفی درناژکننده پوست مقدار بیشتری TGF-β و رتینوئیک اسید در داخل GALT و گره‌های لنفی مزانتریک وجود دارد که تا حد زیادی مسئول تمایل سلول‌های B داخل GALT برای تعویض کلاس جهت تولید IgA می‌باشد.

تولید IgA در سیستم معدی روده‌ای از طریق لانه‌گزینی انتخابی سلول‌های تولیدکننده IgA در روده، افزایش می‌یابد این سلول‌ها در GALT و گره‌های لنفی مزانتریک تولید می‌شوند (شکل ۳-۱۴ را ببینید). برخی از IgA هایی که از اپی‌تلیوم روده‌ای عبور کرده‌اند ممکن است توسط پلاسماسل‌هایی که تمایز یافته‌اند و در داخل فولیکول‌های GALT زیرین باقی مانده‌اند، تولید شده باشند. به هر حال پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA به صورت گسترده‌ای در لامینا پروپریای سیستم معدی ـ روده‌ای پخش می‌باشند نه فقط در فولیکول‌های لنفاوی. همانطور که قبلاً بحث شد، سلول‌های B فعال شده متحمل ایزوتیپ سوئیچینگ گشته و به سلول‌های تولیدکننده IgA در GALT و گره‌های لنفی مزانتریک تغییر می‌یابند و ممکن است به گردش خون سیستمیک وارد شده و سپس به صورت انتخابی به لامینا پروپریای روده بازگشت نمایند و به عنوان پلاسماسل در آنجا مستقر شوند.

IgA ترشح شده، از طریق سلول‌های اپی‌تلیال و توسط پذیرنده Fc که پذیرنده پلی‌Ig نامیده می‌شود، به داخل لومن روده منتقل می‌شود (شکل ۶-۱۴). IgA ترشح شده توسط پلاسماسل‌های لامینا پروپریا به صورت دایمر است و این IgAها به وسیلهٔ زنجیرهٔ J تولید شده به صورت همزمان به یکدیگر متصل می‌مانند، زنجیره J به صورت کووالان توسط باندهای دی‌سولفید به نواحی Fc زنجیره‌های سنگین α دو مولکول IgA متصل شده است. پلاسماسل‌های مخاطی زنجیره J بیشتری را نسبت به پلاسماسل‌های بافت‌های غیرمخاطی تولید می‌کنند. در حالی که IgA سرم معمولاً به صورت منومر و بدون زنجیرهٔ J می‌باشد. IgA دایمر باید از لامینا پروپریا از عرض اپی‌تلیوم به داخل لومن منتقل شود. این عملکرد توسط پذیرنده پلی Ig که یک گلیکوپروتئین غشایی اینتگرال با ۵ دومین ایمونوگلبولینی خارج سلولی است، میانجی‌گری می‌شود. IgM تولید شده توسط پلاسماسل‌های لامینا پروپریا، یک پلی‌مر است (پنتامر) که به صورت کووالان با زنجیره J همراه می‌شوند و نیز پذیرنده پلی Ig، IgM را به داخل ترشحات روده‌ای منتقل می‌کند. به این دلیل است که به این پذیرنده، پذیرنده پلی Ig گفته می‌شود. این پذیرنده توسط سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی ساخته می‌شود و در سطوح قاعده‌ای و جانبی آن بارز



شکل ۶-۱۴. انتقال IgA از عرض سلول‌های اپی‌تلیال. IgA توسط پلاسماسل‌ها در لامینا پروپریای بافت مخاطی تولید شده و به پذیرندهٔ پلی Ig در قاعده یک سلول اپی‌تلیال متصل می‌شود. این کمپلکس از عرض سلول اپی‌تلیال عبور کرده و IgA متصل شده با شکستن پروتئولیتیک به داخل لومن آزاد می‌شود. فرآیند انتقال از طریق سلول از سطح بازولترال به سطح لومینال در این حالت ترانس سیتوز نامیده می‌شود.

می‌شود. تولید آن توسط محرک‌های التهابی افزایش می‌یابد.

IgA دایمر (و IgM پنتامر) ترشح شده به وسیلهٔ پلاسماسل‌ها در لامینا پروپریا به پذیرنده پلی Ig روی سطح قاعده‌ای جانبی (basolateral) سلول‌های اپی‌تلیال مخاطی از طریق یک دومن زنجیره J متصل می‌شوند (شکل ۶-۱۴). کمپلکس آنتی‌بادی- پذیرنده به داخل سلول اپی‌تلیال، اندوسیتوز شده و برخلاف سایر اندوزوم‌ها که به طور معمول به سمت لیزوزوم‌ها حرکت می‌کنند، وزیکول‌های حاوی پلی Ig- پذیرنده به سمت رأسی غشای پلاسمایی (لومینال) سلول اپی‌تلیال هدایت شده و با آن ادغام (fuse) می‌شوند. در سطح رأسی سلول، پذیرندهٔ پلی Ig به صورت پروتئولیتیک شکسته می‌شود، دومین‌های غشاء گذر و سیتوپلاسمی آن متصل به سلول اپی‌تلیال باقی می‌مانند و دومین خارج سلولی پذیرنده که مولکول IgA را حمل می‌کند به داخل لومن روده آزاد می‌شود. این فرآیند انتقال IgA از عرض اپی‌تلیال Transcytosis نامیده می‌شود. بخش شکسته شده پذیرنده Poly-Ig به نام جزء ترشحی، متصل به IgA دایمر در لومن می‌ماند. تصور می‌شود که جزء ترشحی متصل شده به IgA (و IgM) آنها را از پروتئولیز توسط پروتئازهای موجود در لومن روده محافظت می‌کند و بنابراین این آنتی‌بادی‌ها قادرند عملکرد خنثی‌سازی میکروب‌ها و توکسین‌ها را در لومن روده انجام دهند.

IgG با غلظتی مساوی با IgM اما کمتر از IgA در ترشحات روده‌ای وجود دارد. در بعضی از ترشحات مخاطی (برای مثال در رکتوم، سیستم ادراری تناسلی و راه‌های هوایی) میزان IgG بسیار بالا می‌باشد. انتقال IgG به داخل ترشحات مخاطی احتمالاً به وسیله Transcytosis از طریق پذیرنده Fc نوزادی (FcRn) میانجیگری می‌شود، که در فصل‌های ۵ و ۱۳ مورد بحث قرار دادیم.

IgA تولید شده در بافت‌های لنفاوی غدد پستانی از طریق ترانسیتوز وابسته به پذیرندهٔ poly-Ig به داخل کلستروم و شیر مادر ترشح می‌شود و باعث ایجاد ایمنی مخاطی پاسیو درکودکانی می‌گرددکه از شیر مادر تغذیه می‌شوند. غده پستانی ترشح کننده شیر در انسان دارای تعداد زیادی پلاسماسل‌های ترشح‌کنندهٔ IgA است و اپی‌تلیوم غدد پستانی می‌توانند مقادیر زیادی از IgA ترشحی را ذخیره کند. پلاسماسل‌های موجود در پستان از بافت‌های لنفی وابسته به مخاط (MALTs) مختلفی منشأ می‌گیرند. این سلول‌ها در پستان لانه گزینی می‌کنند زیرا اکثر پلاسمابلاست‌های IgA بدون توجه به بافت لنفاوی که در آن تولید شده‌اند، CCR10 را بارز می‌کنند، و بافت‌های پستان CCL28 را بارز می‌کنند که کموکاین باندشونده به CCR10

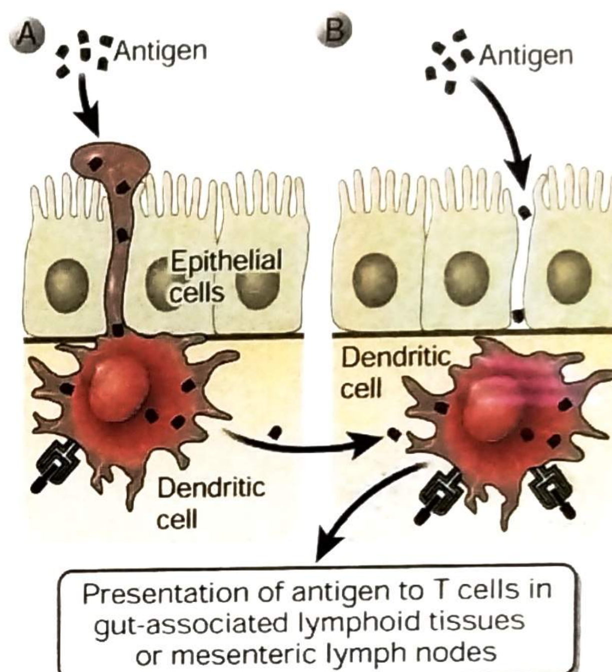
است. بنابراین در طی شیردادن، کودک، مقادیر قابل توجهی از IgA مادری را می‌بلعد که حفاظت گسترده علیه میکروب‌های متعددی را در روده شیرخوار فراهم می‌آورد. مقادیر متوسطی از IgG و IgM نیز به داخل شیر مادر ترشح شده و در ایمنی پاسیو کودکان شیرخوار نقش دارند. مطالعات اپیدمیولوژیک بسیاری نشان داده‌اند که تغذیه با شیر مادر به میزان قابل توجهی خطر ابتلا به بیماری‌های اسهال و سپسیس را مخصوصاً در کشورهای در حال توسعه کاهش می‌دهد و این حفاظت به حضور IgA ترشحی اختصاصی علیه گونه‌های انتروتوکسیک باکتری‌ها از جمله *اشریشیا کولی* و *کامپیلوباکتر* در شیر مادر مربوط است.

ایمنی وابسته به سلول *T* در سیستم معدی ـ روده‌ای

سلول‌های T نقش مهمی در حفاظت علیه پاتوژن‌های میکروبی در سیستم معدی ـ روده‌ای و در تنظیم پاسخ‌ها علیه آنتی‌ژن‌های غذایی و کومنسال دارند. به علاوه سلول‌های T با بیماری‌های التهابی سیستم معدی ـ روده‌ای در ارتباط هستند. همانند سایر بخش‌های بدن، ایمنی سلول T در روده شامل زیرگروه‌های مختلفی از سلول‌های T است که از راه‌های مختلف تحت تأثیر سلول‌های دندریتیک عرضه کننده آنتی‌ژن، که به نوبهٔ خود زیرگروه‌های مختلفی دارند، قرار می‌گیرند. در این بخش ما ویژگی‌های با اهمیت اعمال سلول‌های T و سلول‌های دندریتیک در روده را توصیف خواهیم کرد.

سلول‌های T در لایه اپی‌تلیال روده، به صورت پراکنده در سراسر لامینا پروپریا و زیر مخاط و اطراف و داخل فولیکول‌ها در پلاک‌های پیر و دیگر ساختارهای GALT، وجود دارند. در انسان، اغلب سلول‌های T داخل اپی‌تلیال از نوع $CD8^+$ هستند و تنها حدود ۱۰٪ از لنفوسیت‌های داخل اپی‌تلیال سلول‌های $\gamma\delta$ هستند اما این نسبت هنوز بیشتر از نسبت سلول‌های $\gamma\delta$ یافت شده در میان سلول‌های T در سایر بافت‌ها می‌باشد. در موش‌ها حدود ۵۰٪ از لنفوسیت‌های داخل اپی‌تلیال مشابه لنفوسیت‌های داخل اپیدرمی در پوست شکل $\gamma\delta$ از TCR را بیان می‌کنند. هر دو نوع لنفوسیت‌های داخل اپی‌تلیال بیان‌کنندهٔ TCR نوع $\alpha\beta$ و $\gamma\delta$، تنوع پذیرنده آنتی‌ژنی محدودی را نشان می‌دهند. بنابراین طیف محدودی از ویژگی را نسبت به اغلب سلول‌های T دارند. این گنجینه محدود ممکن است برای شناسایی میکروب‌هایی که به طور معمول با سطح اپی‌تلیال برخورد می‌کنند، تکامل پیدا کرده باشند. سلول‌های T لامینا پروپریا اغلب $CD4^+$ هستند و بیشتر فنوتیپ سلول‌های T مجری فعال شده یا خاطره را دارند (فصل ۹ را ببینید). بسیاری از این سلول‌های T خاطره، سلول‌های خاطره مستقر در بافت هستند که در خون گردش نمی‌کنند و (noncirculating) می‌باشند. یادآوری می‌شود که این سلول‌های T خاطره و مجری لامینا پروپریا، از پیش‌سازهای بکر در GALT و گره‌های لنفی مزانتریک تولید شده، وارد جریان خون شده و ترجیحاً به داخل لامینا پروپریا باز می‌گردند (شکل ۳–۱۴ را ببینید). سلول‌های T موجود در پلاک‌های پیر و سایر فولیکول‌ها که مجاور اپی‌تلیوم روده هستند، اغلب سلول‌های T $CD4^+$ یاریگر از جمله سلول‌های T یاریگر فولیکولار و سلول‌های T تنظیمی هستند.

سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها در سیستم ایمنی معدی روده‌ای فراوانند و در تحریک پاسخ‌های حفاظتی سلول‌های T مجری یا القای پاسخ‌های سلول T تنظیمی، که ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های بلعیده شده و ارگانیسم‌های کومنسال را سرکوب می‌کنند، نقش دارند. سلول‌های دندریتیک لامینا پروپریا آنتی‌ژن‌های پروتئینی میکروب‌هایی که از سد اپی‌تلیال رد شده‌اند را برداشت و پردازش می‌کنند و این آنتی‌ژن‌ها را از طریق لنفاتیک‌ها به گره‌های لنفی مزانتریک انتقال می‌دهند (شکل ۷–۱۴). در گره‌های لنفی مزانتریک، سلول‌های دندریتیک آنتی‌ژن‌های پروتئینی پردازش شده را به سلول‌های T بکر عرضه کرده و تمایز این سلول‌های T را به سلول‌های مجری Th1، Th2 و Th17 و یا $FoxP3^+$ Treg القا می‌کنند. برخی سلول‌های دندریتیک مشتق از ماکروفاژ در ایلئوم انتهایی روده زواید خود را از بین سلول‌های اپی‌تلیال گسترش داده و از محتویات درون روده نمونه‌برداری می‌کنند (شکل ۷–۱۴ را ببینید). این سلول‌های تخصص یافته نمونه بردار آنتی‌ژن با بروز پذیرنده کموکاینی CX3CR قابل شناسایی می‌باشند، و علیرغم اینکه زوایدشان از بین سلول‌های اپی‌تلیال بیرون زده می‌شود، یکپارچگی سد اپی‌تلیال را حفظ می‌کند و این عمل

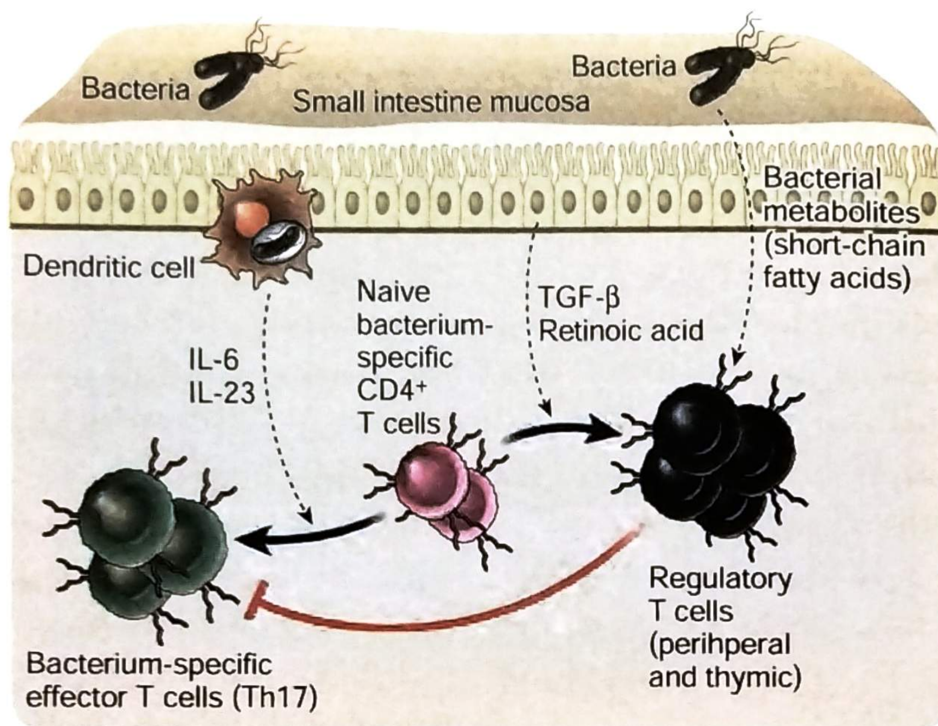


شکل ۷-۱۴. نمونه‌برداری از آنتی‌ژن توسط سلول‌های دندریتیک روده. سلول‌های دندریتیک (DC) در مخاط روده قرار دارند و آنتی‌ژن‌ها را برای عرضه به سلول‌های T در GALT و گره‌های لنفی مزانتریک برداشت می‌کنند. **A**، برخی سلول‌های دندریتیک زوائد دندریتی خود را از بین سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای به داخل لومن روده گسترش داده تا آنتی‌ژن‌ها را نمونه‌برداری کنند و سپس آنتی‌ژن‌ها را به DCهای متحرک لامینا پروپریا عبور داده که به MALT مهاجرت می‌کنند و آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T بکر عرضه می‌کنند. ماکروفاژها همچنین ممکن است آنتی‌ژن‌های لومن را به همین روش نمونه‌برداری کنند. **B**، DCهای لامینا پروپریا همچنین آنتی‌ژن‌هایی را که از محتویات لومن مشتق شده‌اند و از طریق سد اپی‌تلیال به دست آمده‌اند را نمونه‌برداری می‌کنند و آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های T بکر در MALT عرضه می‌کنند.

را به وسیلهٔ تولید پروتئین‌های اتصالی شبیه آنچه که سلول‌های اپی‌تلیال بروز می‌دهند، انجام می‌دهند. این سلول‌های دندریتیک پاسخ‌های ایمنی حفاظتی آداپتیو به پاتوژن‌های لومن را افزایش می‌دهند و این عمل را به وسیلهٔ عبور آنتی‌ژن‌های نمونه‌برداری شده به سلول‌های دندریتیک لامینا پروپریا، که دارای تحرک بیشتری هستند، و به دنبال آن مهاجرت این سلول‌ها، به گره‌های لنفاوی مزانتریک و فعال کردن پاسخ‌های سلول‌های T مجری نسبت به این آنتی‌ژن‌ها، انجام می‌دهند.

در سیستم معدی روده‌ای زیرگروه‌های مختلف سلول‌های $CD4^+$ T مجری توسط گونه‌های مختلف میکروبی القاء می‌شوند و حفاظت در برابر آنها را انجام می‌دهند (شکل ۸-۱۴). در فصل ۱۰ ما مفهوم زیرگروه‌های سلول‌های T یاریگر ترشح‌کننده سایتوکاین‌های مختلف را که برای حفاظت ضد میکروب‌های مختلف تخصص یافته‌اند، معرفی کردیم. این مفهوم پایه با سیستم ایمنی مخاطی ارتباط زیادی دارد. سلول‌های Th1، Th2 و Th17 در لامینا پروپریا روده یافت می‌شوند و میکروفلور باکتری‌های کومنسال لومن روده تأثیرات عمیقی روی فنوتیپ سلول‌های T حتی در طی هموستاز دارد.

- ***سلول‌های Th17.*** مطالعات در موش‌ها نشان داد که انواع خاصی از باکتری‌ها یا در برخی موارد گونه خاصی از باکتری‌ها می‌توانند الگوی غالب تولید سایتوکاین توسط سلول T را تغییر دهند. برای مثال لامینا پروپریا روده کوچک در موش‌های سالم غنی از سلول‌های تولیدکننده IL-17 است، در حالی که در کولون این گونه نیست. حضور سلول‌های Th17 به کلونیزه‌شدن روده توسط رده خاصی از باکتری‌ها (باکتری‌های رشته‌ای چند قطعه‌ای؛ segmented filamentous bacteria) در دوران پس از تولد بستگی دارد. این باکتری‌ها و باکتری‌های دیگر تولید فاکتورهایی مانند سرم آمیلوئید A را از سلول اپی‌تلیال روده تحریک می‌کنند که منجر به افزایش آزادسازی IL-1، IL-6، و TGF-β از سلول‌های دندریتیک و در نتیجه افزایش تمایز Th17، می‌گردد. مواد مشتق از غذا یا میکروب‌های روده‌ای فاکتور نسخه‌برداری پذیرنده aryl hydrocarbon را در سلول‌های Th17 فعال کرده که برای ترشح IL-22 مورد نیاز می‌باشد. حضور دائمی سلول‌های Th17 برای حفاظت علیه گونه‌های پاتوژن باکتری‌ها (برای مثال *سیتروباکتر رودنتیوم*) ضروری است. به نظر می‌رسد سلول‌های Th17 نقش ویژه‌ای در حفظ عملکرد سد اپی‌تلیال مخاطی، به دلیل اعمال دو سایتوکاین مشخص که آنها تولید می‌کنند، یعنی IL-17 و IL-22، داشته باشند. همان طور که قبلاً بحث شد این



شکل ۸-۱۴. سلول‌های T مجری و تنظیمی در مخاط روده‌ای. سلول‌های Th17 مجری و T تنظیمی در مخاط روده‌ای فراوان هستند. سلول‌های Th17 اختصاصی آنتی‌ژن باکتریایی از سلول‌های $CD4^+$ T بکر در بافت‌های لنفاوی مرتبط با روده در پاسخ به آنتی‌ژن‌های عرضه شده توسط سلول‌های دندریتیک و سایتوکاین‌های ترشح شده توسط آنها شامل IL6 و IL23 تمایز می‌یابند. تمایز سلول‌های Treg اختصاصی آنتی‌ژن باکتریایی توسط TGF-β و رتینوئیک اسید تولید شده توسط سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای پیش می‌رود. سلول‌های Treg تیموسی که به روده مهاجرت می‌کنند تحت تأثیر متابولیت‌های باکتریایی تعدادشان افزایش می‌یابد. سلول‌های T تنظیمی نیاز به عرضه آنتی‌ژن توسط DCها دارند (نشان داده نشده)؛ ماهیت این آنتی‌ژن‌ها ناشناخته است.

سایتوکاین‌ها همچنین از فرآورده‌های زیرگروه ۳ سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILCs) در روده می‌باشند. پذیرنده‌های هر دوی این سایتوکاین‌ها روی سلول‌های اپی‌تلیال روده بارز می‌شوند و هر دوی آنها بروز پروتئین‌های با اهمیت در عملکرد حفاظتی مانند موسین‌ها و بتادیفنسین‌ها را القاء می‌کنند که سلول‌های اپی‌تلیال را در مقابل صدمات ناشی از میکروب‌ها حفاظت می‌کنند.

- ***سلول‌های Th2.*** عفونت‌های ناشی از کرم‌های روده‌ای پاسخ‌های قوی Th2 را القا می‌کنند که در ریشه‌کن‌کردن کرم‌ها مؤثرند زیرا سایتوکاین‌های Th2 نظیر IL-4 و IL-13 در افزایش ترشحات مایع و موکوس و القای انقباض عضلات صاف و حرکت روده همکاری می‌کنند.
- ***سلول‌های Th1*** در لامینا پروپریای سالم در مقایسه با سلول‌های Th17 یا Th2 نسبتاً کم می‌باشند اما تعدادشان در بیماری التهابی روده (IBD) افزایش می‌یابد و احتمالاً در پاتوژنز بیماری دخیل هستند.

تنظیم ایمنی در سیستم معدی - روده‌ای به وسیلهٔ سلول‌های T تنظیمی و سایتوکاین‌ها

سلول‌های T تنظیمی در GALT فراوان هستند و از واکنش‌های التهابی علیه میکروب‌های کومنسال روده جلوگیری می‌کنند. تخمین زده می‌شود که تعداد سلول‌های $FoxP3^+$ Treg در میان سلول‌های $CD4^+$ روده دو برابر بیشتر از تعداد آنها در سایر بافت‌ها می‌باشد. بسیاری از این Treg ها در پاسخ به آنتی‌ژن‌هایی که به صورت موضعی با آنها مواجه می‌شوند، در روده به وجود می‌آیند و بنابراین به دسته Treg های محیطی تعلق دارند (فصل ۱۵ را ببینید)

(شکل ۸-۱۴ را ببینید). فاکتورهایی که با تولید این Treg های محیطی در ارتباطند شامل تولید موضعی رتینوئیک اسید و TGF-β به وسیلهٔ سلول‌های دندریتیک $CD103^+$ و ماکروفاژهای لامینا پروپریا می‌باشند. رتینوئیک اسید و TGFβ هر دو بیان FoxP3 را افزایش داده و تولید سلول‌های Th1 و Th2 را مهار می‌کنند. علاوه بر این متابولیت‌های تخمیری، از جمله اسید چرب بوتیرات با زنجیره کوتاه که توسط باکتری‌های کومنسال روده به خصوص گونه‌های کلستریدیا *(Clostridia)* تولید می‌شود باعث تحریک گسترش محیطی سلول‌های Treg می‌شود. همانطور که در فصل ۱۵ بحث خواهد شد تصور می‌شود که Treg ها پاسخ‌های ایمنی را با مکانیسم‌های متعددی سرکوب می‌کنند. از میان این مکانیسم‌ها، به نظر می‌رسد مکانیسم اصلی در روده تولید سایتوکاین ایمونوساپرسیو IL-10 باشد.

چندین سایتوکاین از جمله TGF-β، IL-10 و IL-2 نقش‌های اساسی در حفظ هموستاز در سیستم ایمنی روده دارند و نقص در این سایتوکاین‌ها یا پذیرنده‌های آنها منجر به التهاب پاتولوژیک روده می‌شود. بیشتر اطلاعات ما از تنظیم با واسطه سایتوکاین در روده از مطالعات روی موش‌هایی که ژن سایتوکاین یا پذیرندهٔ آن در آنها Knockout شده است، می‌باشد. یک مشخصه اصلی فنوتیپ موش‌های دارای نقص‌های مهندسی شده در TGF-β، IL-10، پذیرنده IL-10، IL-2 و پذیرنده IL-2 التهاب غیرقابل کنترل در روده است. موتاسیون‌های ژن پذیرنده IL-10 نیز علت تیپ نادری از کولیت در کودکان است که نشان‌دهنده اهمیت IL-10 در جلوگیری از التهاب پاتولوژیک روده در انسان است. التهاب کنترل‌نشده مشاهده شده در روده در غیاب این سایتوکاین‌ها یا پذیرنده‌های آنها به احتمال زیاد به دلیل پاسخ‌های ایمنی علیه فلور کومنسال روده می‌باشد؛ زیرا التهاب در موش‌هایی که در شرایط عاری از میکروب رشد می‌کنند، دیده نمی‌شود.

منابع سلولی سایتوکاین‌ها و سلول‌های هدف بیان‌کننده پذیرنده مربوط به آن، که برای جلوگیری از التهاب روده حیاتی هستند، کاملاً شناخته نشده‌اند. برای پاسخ به این سؤال که کدام نوع سلول دارای اهمیت است از مدل‌های موشی که در آنها سایتوکاین‌ها، پذیرنده‌های سایتوکاینی، و سیگنال‌دهی پذیرنده سایتوکاین به صورت ژنتیکی و فقط در انواع سلولی خاص حذف شده‌اند، استفاده شده است. در مورد تنظیم التهاب روده‌ای وابسته به TGF-β و IL-10 شواهد نشان می‌دهد که Tregs یک منبع مهم این سایتوکاین‌ها هستند. برای مثال، حذف انتخابی ژن *IL10* در سلول‌های $FOXP3^+$ منجر به کولیت شدید شده که تأییدکننده نقش حیاتی IL-10 تولید شده توسط Treg ها در حفظ هموستاز سیستم معدی روده‌ای می‌باشد. احتمالاً سلول‌های هدفی که پذیرندهٔ TGF-β و IL-10 را بیان می‌کنند و توسط آنها تنظیم می‌شوند شامل سلول‌های دندریتیک، سلول‌های T مجری، سلول‌های اجرایی ذاتی مانند ماکروفاژها و سلول‌های اپی‌تلیال هستند. بیماری التهابی روده (IBD) در موش‌های فاقد IL-2 یا پذیرنده آن، نتیجهٔ نقص در تکامل و عملکرد Treg هاست که برای حفظشان نیازمند IL-2 می‌باشند (فصل ۱۵ را ببینید).

تحمل دهانی و واکسن‌های خوراکی

تحمل دهانی عدم پاسخ‌دهی سیستمیک به آنتی‌ژن‌هایی است که بلعیده شده یا از طریق بافت‌های مخاطی تجویز شده‌اند. تحمل دهانی به صورت روشنی در مدل‌های آزمایشگاهی جوندگان نشان داده شده است. موش‌هایی که با دوز بالای یک آنتی‌ژن پروتئینی تغذیه شده‌اند ممکن است متعاقباً پاسخ‌های هومورال و وابسته به سلول T مختل علیه همان آنتی‌ژن را زمانی که از راه‌های دیگر مثلاً از طریق پوست تجویز شود، داشته باشند. یک پدیده مشابه زمانی که آنتی‌ژن‌ها از طریق مجرای بینی به داخل مخاط تنفسی تجویز می‌شوند، قابل مشاهده است و واژه کلی‌تر آن *تحمل مخاطی* است که جهت توصیف تحمل ایجاد شده با تجویز آنتی‌ژن از طریق دهان یا بینی به کار می‌روند. حدس زده می‌شود که نقش فیزیولوژیک تحمل دهانی جلوگیری از پاسخ‌های ایمنی بالقوه مضر علیه پروتئین‌های غذایی و باکتری‌های کومنسال باشد. مکانیسم زمینه‌ای تحمل دهانی کاملاً شناخته نشده است اما احتمالاً شامل مکانیسم‌های تولرانس محیطی (در فصل ۱۵ بحث می‌شود) مانند آنرژی، حذف و سرکوب به واسطهٔ Treg می‌باشد. تحمل دهانی سیستمیک می‌باشد چرا که Tregهای القاء شده در مخاط احتمالاً به سایر بافت‌ها گردش می‌نمایند. سلول‌های T مجری ممکن است از بین رفته یا دچار بی‌پاسخی در روده

شوند و دیگر برای پاسخ دادن به آنتی‌ژن‌ها در سایر مکان‌ها در دسترس نباشند. تلاش جهت درمان بیماری‌های خودایمن با تجویز دهانی یا از طریق بینی آنتی‌ژن‌های خودی تاکنون موفق نبوده است. ولی تجویز خوراکی عصاره بادام زمینی در اوایل کودکی در کاهش پیشرفت آلرژی به بادام زمینی موفقیت‌آمیز بوده است (در فصل ۲۰ بحث می‌شود).

تجویز خوراکی آنتی‌ژن در شرایط تحریک همزمان ایمنی ذاتی می‌تواند منجر به پاسخ‌های ایمنی آداپتیو موفق گردد، همانطورکه در هنگام استفاده از واکسن‌های خوراکی، موجب القای پاسخ‌های آنتی‌بادی حفاظتی علیه ویروس پولیو یا باکتری سالمونلا تیفی می‌شود. این واکسن‌ها میکروب‌های زنده تخفیف حدت یافته هستند که می توانند سلول‌های روده را آلوده کرده و پاسخ‌های ایمنی ذاتی قوی را تحریک نمایند که فعال‌سازی سلول‌های T و B را افزایش می‌دهند.

نقش فلور میکروبی (Microbiome) کومنسال در تنظیم ایمنی

فلور میکروبی روده انسان شامل همهٔ باکتری‌های کومنسال که به طور طبیعی در روده‌ها مستقر هستند (قبلاً بحث شد) همچنین هزاران گونه ویروس‌ها، قارچ‌ها و پروتوزوآها می‌باشد. انسان‌ها و فلور میکروبی روده آنها، مکانیسم‌هایی را به منظور بهره‌مندی دوطرفه با هم ایجاد کرده‌اند که شامل مکانیسم‌هایی برای دفاع علیه تهاجم به وسیلهٔ این ارگانیسم‌ها همراه با مکانیسم‌هایی برای حفظ تعادل با به حداقل رساندن پاسخ‌های ایمنی پیش‌التهابی ناخواسته به ارگانیسم‌های کومنسال می‌باشد. یک نتیجه این تکامل همزمان تأثیر بسیار زیاد فلور میکروبی بر روی سیستم ایمنی است. فلور میکروبی با سن، تغذیه و بیماری تغییر می‌کند. مطالعات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که این تغییرات بر عملکرد ایمنی هم به صورت موضعی در روده و هم به صورت سیستمیک اثر می‌گذارد.

ارگانیسم‌های کومنسال در روده‌ها پاسخ‌های ایمنی ذاتی در روده را القا و تنظیم می‌کنند و همچنین ایمنی ذاتی سیستمیک را تحت تأثیر قرار می‌دهند. مطالعات در موش‌ها نشان داده که باکتری‌های کومنسال برای تکثیر و ترمیم سد اپی تلیالی روده بعد از آسیب مورد نیاز هستند، اثری که به وسیلهٔ PAMPهای دیواره سلول باکتریایی و TLRهای سطح سلول‌های اپی تلیال که به آنها متصل می‌شوند، میانجیگری می‌شود. همان طور که قبلاً گفته شد، میکروفلورا در روده بیان موسین‌ها و مولکول‌های ضد میکروبی (از جمله دیفنسین‌ها و REGIIIγ C) را تحریک کرده که مانع کلونیزاسیون باکتری‌ها می‌شوند. به علاوه، چندین مطالعه در موش‌ها نشان داده است که فرآورده‌های باکتری‌های کومنسال در روده، به طور سیستمیک نحوه عملکرد ماکروفاژها و نوتروفیل‌های در گردش را تحت تأثیر قرار می‌دهند. به عنوان مثال، اسیدهای چرب با زنجیره کوتاه از باکتری‌های روده پاسخ‌های التهابی نوتروفیل را کاهش داده در حالی که قطعات پپتیدوگلیکان باکتری‌های روده توانایی نوتروفیل‌های در گردش را جهت انهدام باکتری‌های گرم مثبت افزایش می‌دهند. همچنین به نظر می‌رسد باکتری‌های روده‌ای برای عملکردهای سیستمیک ضد ویروسی ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های NK مورد نیاز هستند.

ارگانیسم‌های کومنسال روده پاسخ‌های ایمنی آداپتیو موضعی و سیستمیک را تحت تأثیر قرار می‌دهند. در موش تولید IgA در مخاط روده، که مکانیسم اصلی ایمنی آداپتیو برای حفاظت علیه تهاجم میکروبی از طریق سد اپی‌تلیال روده است، وابسته به حضور رده‌هایی از فلور باکتریایی در لومن روده کوچک می‌باشد. آنتی‌ژن‌های باکتری‌های کومنسال پاسخ‌های IgA اختصاصی را به وسیله القای بیان فاکتورهای تعویض به IgA، شامل BAFF، APRIL و رتینوئیک اسید که برای کلاس سوئیچینگ سلول B به IgA به صورت وابسته به T و مستقل از T مورد نیاز می‌باشند فعال می‌کنند (قبلاً بحث شد). IgA در روده با ممانعت از دسترسی کومنسال‌ها به سد اپی تلیوم، پاسخ‌های ایمنی ذاتی به این ارگانیسم‌ها را کاهش می‌دهد و همچنین فعالسازی سلول B و پاسخ‌های آنتی‌بادی را به هر دو صورت موضعی و سیستمیک محدود می‌سازد. همچنین گونه‌های خاص از ارگانیسم‌های کومنسال موجود جهت تجمع سلول‌های Th17 در روده مورد نیاز هستند و حضور این گونه‌ها، مقاومت به برخی از پاتوژن‌های روده را کاهش می‌دهد اما ممکن است استعداد ابتلا به بیماری خودایمن خارج روده را افزایش دهند. دیگر گونه‌های کومنسال در

تکامل Tregها نقش دارند.

در انسان، اثر میکروفلور روده بر پاسخ‌های ایمنی موضعی و سیستمیک، از مشاهدات بالینی و درمان‌های تجربی بسیاری به دست آمده‌اند. به نظر می‌رسد فلور نرمال برای مهار پاسخ‌های ذاتی مضر روده و التهاب ایجاد شده توسط باکتری‌های پاتوژن ضروری هستند. به عنوان مثال، درمان آنتی‌بیوتیکی برای عفونت‌های خارج روده ساختار میکروفلورای روده را به طور ثابت تغییر خواهد داد و این امر با افزایش خطر عفونت‌های باکتریایی پاتولوژیک در کولون به خصوص با کلستریدیوم دیفیسیل (Clostridium difficile) همراه می‌باشد. تجویز خوراکی fecal transplants برای بیماران مبتلا به عفونت مزمن C. difficile سودمند می‌باشد زیرا روده را با فلور افراد سالم پر می‌کند.

پیشنهاد شده است که تغییرات در میکروبیوم روده، که گاهی اوقات دیس‌بیوزیس (dysbiosis) نامیده می‌شود، ممکن است زمینه‌ساز ایجاد بیماری‌های مختلفی باشد، اما نحوه تأثیر فلور کومنسال روده انسان بر سلامت سیستمیک ایمونولوژیک به میزان زیادی ناشناخته است. خطر ابتلا به بیماری آلرژیک از جمله آسم را به تغییر در میکروفلور کسب شده در اوایل کودکی و به عنوان نتیجه نوع زایمان (واژینال در مقابل سزارین)، تغذیه با شیر مادر (breast feeding) و مصرف آنتی‌بیوتیک مرتبط دانسته‌اند. در حال حاضر فلور میکروبی جمعیت‌های بیمار و سالم مختلف به وسیلهٔ روش‌های ژنتیکی مشخص شده‌اند. اگرچه ممکن است اطلاعات به دست آمده منجر به درک بهتر این مسأله شود که چگونه سیستم ایمنی انسان توسط باکتری‌های روده تنظیم می‌شود، چالش اصلی در تفسیر داده‌ها، تنوع قابل توجه میکروبیوم انسان بین افراد و همچنین در طی زمان در یک فرد می‌باشد.

ایمنی در سایر بافت‌های مخاطی

مانند مخاط معدی-روده‌ای، مخاط سیستم تنفسی و سیستم ادراری تناسلی باید سدی در برابر تهاجم میکروب‌های مختلف محیطی ایجاد کنند و پاسخ‌های حفاظتی مؤثر علیه میکروب‌های مهاجم و سرکوب پاسخ علیه ارگانیسم‌های فراوان کومنسال را تعدیل نمایند. بسیاری از ویژگی‌های شرح داده شده برای ایمنی معدی-روده‌ای با ایمنی مخاطی موجود در این محل‌های مختلف یکسان هستند. این ویژگی‌های مشترک شامل سد اپی‌تلیال نسبتاً نفوذناپذیر و ترشح‌کننده موکوس و دیفنسین، مجموعه‌های لوکالیزه از بافت‌های لنفاوی زیر اپی‌تلیوم، نمونه‌برداری مداوم از آنتی‌ژن‌های مستقر در خارج سد توسط سلول‌های ایمنی داخل سد، یکپارچگی سیگنال‌های پیش‌التهابی و تنظیمی تولید شده توسط محصولات میکروبی متصل شده به پذیرنده‌های ایمنی ذاتی سلول‌های دندریتیک و سلول‌های اپی‌تلیال، وابستگی قابل توجه به ایمنی هومورال با واسطه IgA ترشحی به منظور پیشگیری از تهاجم میکروبی و حضور جمعیت‌هایی از سلول‌های دندریتیک که انواع خاصی از پاسخ‌های اجرایی و تنظیمی سلول T را تحریک می‌کنند، می‌باشد. علاوه بر این ویژگی‌های مشترک، بافت‌های مخاطی مختلف، خصوصیات منحصر به فردی دارند که بازتابی از اعمال و آناتومی مشخص اعضای آن و طیف مجزایی از آنتی‌ژن‌های محیطی و میکروب‌هایی است که در هر محل وجود دارند. ما اکنون برخی از ویژگی‌های اصلی ایمنی مخاطی را در سیستم‌های تنفسی و ادراری تناسلی مورد بحث قرار می‌دهیم.

ایمنی در سیستم تنفسی

مخاط سیستم تنفسی، راه‌های هوایی بینی، نازوفارنکس، نای و انشعابات برونش را می‌پوشاند. آلوئول‌ها، انتهاهای کیسه‌مانند پوشیده شده با اپی‌تلیوم راه‌های هوایی برونش، نیز ممکن است به عنوان بخشی از مخاط تنفسی در نظر گرفته شوند. استنشاق هوا باعث تماس مخاط تنفسی با طیف وسیعی از مواد بیگانه نظیر ارگانیسم‌های عفونی موجود در هوا، گرده گیاهان، ذرات گرد و غبار و سایر آنتی‌ژن‌های متنوع محیطی می‌شود. فلور میکروبی راه‌های هوایی نسبت به روده تراکم و تنوع کمتری دارد، و راه‌های هوایی عمیق‌تر و آلوئول‌ها نسبت به راه‌های هوایی فوقانی ارگانیسم کمتری دارند. با این وجود، مکانیسم‌های مشابهی در سیستم ایمنی مخاطی تنفسی به منظور دستیابی به یک تعادل بین فعال‌شدن ایمنی جهت حفاظت علیه پاتوژن‌ها و تنظیم ایمنی برای جلوگیری از پاسخ‌های غیرضروری یا بیش از حد، که ممکن است اعمال فیزیولوژیک را مختل نماید، تکامل یافته‌اند. نقص سیستم ایمنی در کنترل عفونت‌های برونکوپولمونری و

پاسخ‌های ایمنی و التهابی بیش از حد علیه عفونت‌ها، علل اصلی مرگ و میر و عوارض در سراسر جهان است.

ایمنی ذاتی در سیستم تنفسی

اپی تلیوم استوانه‌ای (columnar) مژه‌دار مطبق کاذب که اکثر مخاط تنفسی نظیر راه‌های بینی، نازوفارنکس و درخت برونشیال را می‌پوشاند، اعمال سدی فیزیکی و شیمیایی مشابه اپی تلیوم روده را به وسیلهٔ اتصالات محکم بین سلولی و ترشح موکوس، دیفنسین‌ها و کاتلیسیدین‌ها انجام می‌دهد. موکوس راه‌های هوایی، مواد بیگانه مانند میکروب‌ها را به دام انداخته و مژک‌ها موکوس و میکروب‌های به دام افتاده را به سمت بالا حرکت داده و از ریه خارج می‌نمایند. اهمیت موکوس و مژک‌ها در حفاظت ایمنی ذاتی در ریه با شیوع بسیار زیاد عفونت‌های جدی برونکوپولمونری در افراد با کاهش عملکرد مژک‌ها مانند سیگاری‌ها یا تولید غیرطبیعی موکوس مانند بیماران مبتلا به سیستیک فیبروزیس نشان داده شده است.

پاسخ‌های ذاتی در آلوئول‌ها، عملکردهای ضدمیکروبی را فراهم می‌کند ولی جهت جلوگیری از التهاب که ممکن است تبادل گازها را مختل کند، به شدت کنترل می‌شوند. آلوئول‌ها به عفونت منتشر شده از برونکوپنومونی مستعد هستند و سلول‌های پوشاننده آلوئول‌ها می‌توانند به طور مستقیم توسط ویروس‌ها آلوده شوند. پروتئین‌های سورفاکتانت A (SP-A) و D (SP-D) که به داخل فضاهای آلوئولی ترشح می‌شوند، اعضای خانواده کلکتین بوده (فصل ۴ را ببینید) و به PAMP های کربوهیدراتی روی سطح بسیاری از پاتوژن‌ها متصل می‌شوند. این سورفاکتانت‌ها در خنثی‌کردن ویروس‌ها و پاکسازی میکروب‌ها از آلوئول‌ها نقش دارند اما آنها همچنین پاسخ‌های التهابی و آلرژیک ریوی را نیز سرکوب می‌کنند. به عنوان مثال، SP-A سیگنال‌دهی TLR-2 و TLR-4 و تولید سایتوکاین‌های التهابی در ماکروفاژهای آلوئولی را مهار می‌کند، و همچنین SP-A به TLR-4 متصل شده و از اتصال لیپوپلی‌ساکارید جلوگیری می‌نماید. SP-A و SP-D فعالیت فاگوسیتی ماکروفاژهای آلوئولی را کاهش می‌دهند.

ماکروفاژهای آلوئولی بخش عمدهٔ سلول‌های آزاد در فضاهای آلوئولی را تشکیل می‌دهند. این ماکروفاژهای ساکن بافت به دلیل داشتن فنوتیپ ضدالتهابی از لحاظ عملکردی از ماکروفاژهای سایر بافت‌ها متمایزند. آنها IL-10، نیتریک اکساید و TGF-β را بیان کرده و در مقایسه با ماکروفاژهای مقیم سایر بافت‌ها مانند کبد و طحال فعالیت فاگوسیتی ضعیفی دارند. ماکروفاژهای آلوئولی پاسخ‌های سلول T و همچنین عملکرد عرضه آنتی‌ژنی سلول‌های دندریتیک راه‌های هوایی را مهار می‌کنند. این اعمال به IL-10 و TGFβ ترشح شده از آن سلول‌ها، نسبت داده می‌شود.

ILCها در بافت مخاطی برونش حضور دارند و در پاسخ‌های التهابی ریوی علیه کرم‌ها و آلرژن‌های محیطی شرکت می‌کنند. آسیب به اپی تلیوم برونش توسط میکروب‌ها منجر به آزادسازی سایتوکاین‌های آلارمین مانند IL-33 شده که سلول‌های ILC2 و Th2 را فعال می‌کند. ILC2های ریوی می‌توانند توسط نوروپپتیدهای مشتق از اعصاب خودمختار (autonomic) و سلول‌های نورواندوکرین برونش نیز فعال شوند.

ایمنی آداپتیو در سیستم تنفسی

ایمنی هومورال محافظتی در راه‌های هوایی همانند سایر بافت‌های مخاطی عمدتاً توسط IgA ترشحی برتری دارد، گرچه مقادیر IgA ترشح شده بسیار کمتر از سیستم معدی ـ روده‌ای است. IgA ترشحی نقش مهمی در راه‌های هوایی فوقانی دارد. جایگاه‌های آناتومیک فعال‌شدن لنفوسیت‌های B بکر، تمایز و تعویض کلاس IgA شامل لوزه‌ها و آدنوئیدها در نازوفارنکس و گره‌های لنفی مدیاستن و مجاور برونش‌ها در ریه‌ها می‌باشد. فولیکول‌های لنفاوی به صورت جدا یا مجتمع به میزان کمتری در لامینا پروپریای راه‌های هوایی تحتانی در مقایسه با روده وجود دارند و احتمالاً پاسخ‌های ایمنی هومورال کمتری در این محل آغاز می‌شود. لانه گزینی پلاسمابلاست‌های ترشح‌کننده IgA به داخل بافت راه‌های هوایی در مجاورت اپی تلیوم مخاط تنفسی به کموکاین CCL28 مترشحه از اپی تلیوم تنفسی و پذیرنده آن CCR10 بر روی پلاسماسل‌ها بستگی دارد. انتقال IgA به داخل لومن راه‌های هوایی به وسیلهٔ پذیرنده پلی Ig و مکانیسم انتقال سلولی مشابه روده انجام می‌شود. پاسخ‌های IgE به آنتی‌ژن‌های راه هوایی به وفور رخ می‌دهد و در بیماری‌های

آلرژیک سیستم تنفسی مانند تب یونجه و آسم نقش دارد. IgE عملکردهای اجرایی التهابی خود را زمانی که به ماستسل‌ها متصل می‌شود به انجام می‌رساند، این سلول‌ها در زیر مخاط راه‌های هوایی فراوانند.

پاسخ‌های سلول T در ریه به وسیلهٔ نمونه‌برداری از آنتی‌ژن‌های راه‌های هوایی توسط سلول‌های دندریتیک و عرضه آن به سلول‌های T بکر در گره‌های لنفی اطراف برونش و مدیاستن آغاز می‌شود. شبکه‌ای از سلول‌های دندریتیک در مخاط راه‌های هوایی وجود دارند و یک زیرگروه از این سلول‌های دندریتیک برونشیال، زوائد خود را از بین سلول‌های اپی‌تلیال برونشی به داخل لومن راه‌های هوایی گسترش می‌دهند. این سلول‌های دندریتیک از آنتی‌ژن‌های راه هوایی نمونه‌برداری کرده، به گره‌های لنفی درناژکننده مهاجرت می‌کنند و آنتی‌ژن‌های پردازش شده را به سلول‌های T بکر عرضه می‌کنند. سایر سلول‌های دندریتیک در لامینا پروپریا در زیر سلول‌های اپی‌تلیال یافت می‌شوند و در آنجا آنتی‌ژن‌هایی راکه از اپی‌تلیوم عبور کرده‌اند به دام می‌اندازند. سلول‌ها دندریتیک مجاری هوایی ممکن است براساس ماهیت آنتی‌ژن و زمینه بیماری در تمایز سلول‌های T $CD4^+$ بکر به فنوتیپ‌های متفاوت نقش داشته باشند. به عنوان مثال، سلول‌های Th1 اغلب در عفونت‌های ویروسی تولید می‌شوند، در حالی که سلول‌های Th2 در پاسخ‌های آلرژیک به آلرژن‌های استنشاق شده در آسم رایج می‌باشند.

ایمنی در سیستم ادراری تناسلی

دفاع ایمنی ذاتی علیه تهاجم میکروبی و عفونت در مخاط ادراری تناسلی همانند سایر سدهای مخاطی عمدتاً به پوشش اپی‌تلیال متکی است. اپی‌تلیوم سنگفرشی مطبق مخاط واژن و پیشابراه انتهایی مردان را می‌پوشاند و یک لایه از اپی‌تلیوم ستونی ترشح کننده موکوس، سیستم تناسلی فوقانی زنان را می‌پوشاند. اپی‌تلیوم واژن حاوی سلول‌های لانگرهانس است و انواعی از سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها در زیر اپی‌تلیوم واژن، اندوسرویکس و پیشابراه نشان داده شده‌اند. همچنین سلول‌های B و T مقیم در مخاط تناسلی وجود دارند. سیستم ایمنی آداپتیو در مخاط ادراری تناسلی فاقد بافت‌های لنفاوی وابسته به مخاط (MALTs) مشخص می‌باشد. برخلاف سایر مخاطات که در آنها IgA ایزوتایپ آنتی‌بادی غالب است، بیشتر آنتی‌بادی‌ها در ترشحات ژنیتال، IgG می‌باشند، حدود نیمی از آنها توسط پلاسماسل‌های مخاط سیستم تناسلی تولید می‌گردند و بقیه از طریق جریان خون وارد می‌شوند. عفونت‌های مجاری ادرای تناسلی یک علت اصلی مرگ و میر و عوارض در جهان می‌باشند و زمانی اتفاق می‌افتند که سدهای اپی‌تلیالی آسیب ببینند، عملکرد مجاری ادراری دچار اختلال شود، یا میکروب‌ها از مکانیسم‌های دفاعی موضعی فرار کنند.

سیستم ایمنی جلدی

پوست شامل دو لایه عمده است اپیدرم خارجی عمدتاً از سلول‌های اپی‌تلیال تشکیل شده که توسط یک غشای پایه نازک جدا شده است، لایه درم زیرین از بافت همبند و ضمائم تخصص یافته مانند فولیکول‌های مو و غدد عرق تشکیل شده است. درون هر دوی این لایه‌ها، انواع مختلف سلول‌ها و محصولات آنها سیستم ایمنی جلدی را تشکیل می‌دهند که سد فیزیکی و عملکردهای دفاعی ایمنی فعال علیه میکروب‌ها را فراهم می‌آورند (شکل ۹-۱۴). پوست یک فرد بالغ حدود ۲ متر مربع است و دومین سد بزرگ بدن علیه میکروب‌های محیطی و سایر مواد بیگانه است. پوست به دلیل استقرار در خارجی‌ترین بخش بدن، به صورت طبیعی توسط میکروب‌های بسیاری کلونیزه شده و به وفور توسط ضربه و سوختگی‌ها آسیب می‌بینند. بنابراین پوست یک درگاه شایع ورود طیف وسیعی از میکروب‌ها و سایر مواد بیگانه است و محل بسیاری از پاسخ‌های ایمنی می‌باشد.

پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو در پوست

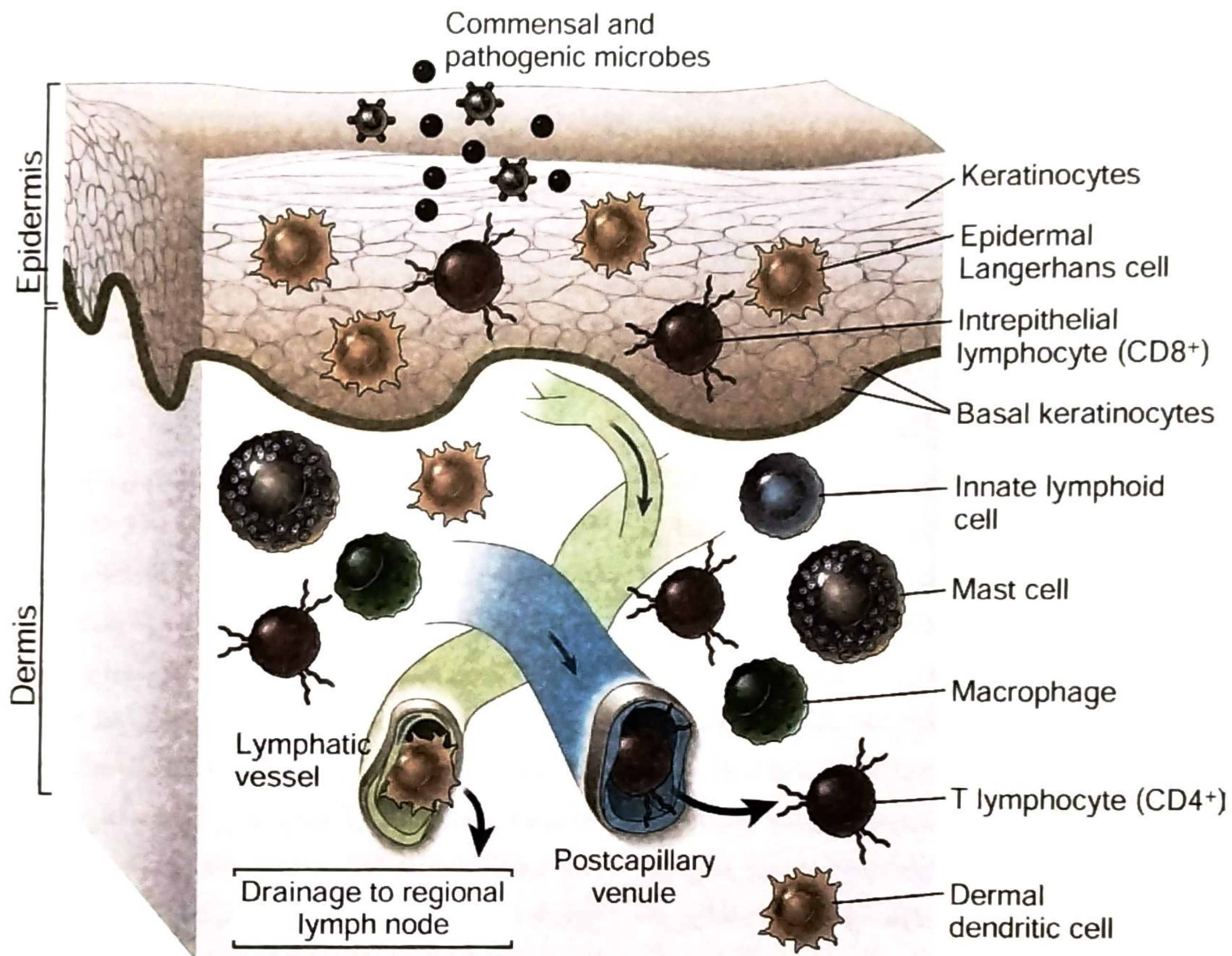
اپیدرم یک سد فیزیکی در برابر تهاجم میکروبی فراهم می‌کند. اپیدرم از لایه‌های متعدد اپی‌تلیوم سنگفرشی مطبق تشکیل شده است که تقریباً به طور کامل از سلول‌های اپی‌تلیال تخصص یافته‌ای به نام کراتینوسیت‌ها ساخته شده‌اند. لایه بازال کراتینوسیت‌ها به داخل غشای پایه لنگر انداخته، مرتباً در حال تکثیر بوده و سلول‌های تولیدشده در حال بلوغ به سمت بالا جابجا شده و جهت تشکیل لایه‌های متعدد مختلف، تمایز می‌یابند. در لایه بالایی، که استراتوم کورنئوم (stratum corneum) نامیده می‌شود، سلول‌ها متحمل مرگ برنامه‌ریزی شده می‌گردند و بنابراین یک سد

نفوذپذیر غنی از کراتین و چربی را تشکیل می‌دهند که برای حفاظت علیه میکروب‌ها و عوامل مضر فیزیکی و شیمیایی مورد نیاز است.

کراتینوسیت‌ها علاوه بر تشکیل یک سد فیزیکی، به صدمات و پاتوژن‌ها با تولید پپتیدهای ضدمیکروبی که میکروب‌ها را می‌کشند و نیز سایتوکاین‌های مختلف که پاسخ‌های ایمنی را پیش می‌برند و تنظیم می‌نمایند، پاسخ می‌دهند. پپتیدهای ضدمیکروبی تولید شده توسط کراتینوسیت‌ها شامل دیفنسین‌ها، S100 و کاتلیسیدین‌ها هستند (فصل ۴ را ببینید). سایتوکاین‌های تولید شده به وسیلهٔ کراتینوسیت‌ها شامل TNF، TSLP، IL-1، IL-6، IL-18، IL-25 و IL-33 هستند که التهاب را گسترش می‌دهند، GM-CSF که موجب تمایز و فعال‌شدن سلول‌های دندریتیک در اپیدرم می‌گردد (بعداً بحث می‌شود) و IL-10 که پاسخ‌های ایمنی را کنترل می‌نماید. کراتینوسیت‌ها کموکاین CCL27 تولید می‌کنند که در فراخوانی لنفوسیت‌های بیان‌کننده CCR10 شرکت می‌کنند. بروز دیفنسین‌ها، سایتوکاین‌ها و کموکاین‌ها توسط کراتینوسیت‌ها به وسیلهٔ پذیرنده‌های ایمنی ذاتی شامل TLR ها و NLR ها القا می‌شود (فصل ۴ را ببینید). کراتینوسیت‌ها در پوست طبیعی به صورت ذاتی pro-IL-1β و pro-IL-18 را تولید می‌کنند. محرک‌هایی مانند تشعشع فرابنفش اینفلامازوم‌ها را جهت پردازش این پیش سایتوکاین‌ها فعال می‌کند تا فرم فعال آنها تولید شود. این موضوع پاسخ التهابی به سوختگی ناشی از نور خورشید را توجیه می‌کند. در موش‌ها زمانی که مسیرهای انتقال سیگنال مرتبط با پاسخ‌های التهابی مانند مسیرهای NF-κB (nuclear factor κB) و STAT3 (signal trnsducer and activator of transcription 3) به صورت ژنتیکی فقط در کراتینوسیت‌ها فعال می‌شوند، بیماری‌های التهابی پوست ایجاد می‌گردند که نشان‌دهندهٔ توانایی کراتینوسیت‌ها برای عمل‌کردن به عنوان بازیگران اصلی پاسخ‌های ایمنی جلدی می‌باشد.

پاسخ ایمنی ذاتی به پاتوژن‌هایی که از سد اپیدرم عبور می‌کنند به وسیلهٔ ماکروفاژها، ماست‌سل‌ها و ILCها در درم آغاز می‌شود. همان‌گونه که برای دیگر بافت‌ها توضیح داده‌ایم، سلول‌های نگهبان (sentinel) مقیم بافت مانند ماکروفاژها و ماست‌سل‌ها، TLR ها و دیگر پذیرنده‌های ذاتی شناسایی کننده الگو را بیان می‌کنند و با ترشح سایتوکاین‌های التهابی و واسطه‌های لیپیدی به الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMPs) و الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب (DAMPs) پاسخ می‌دهند. سلول‌های لنفوئیدی ذاتی به وسیلهٔ سایتوکاین‌های ترشح شده از کراتینوسیت و سلول‌های نگهبان فعال می‌شوند و به نوبه خود سایتوکاین‌های التهابی را ترشح می‌کنند که نوع پاسخ‌های التهابی را که به دنبال آن اتفاق می‌افتد، تحت تأثیر قرار می‌دهند. به عنوان مثال TSLP، IL-25 و IL-33 مشتق از کراتینوسیت‌ها، سلول‌های لنفوئیدی ذاتی نوع ۲ (ILC2s) را فعال می‌کنند و سپس ILC2ها، IL-5 را ترشح می‌کنند که التهاب ائوزینوفیلی را افزایش می‌دهد. تولید IL-18 از کراتینوسیت و سلول‌های نگهبان، سلول‌های لنفوئیدی ذاتی نوع یک (ILC1s) را فعال می‌کند تا IFNγ ترشح کنند، که باعث افزایش دفاع با واسطه ماکروفاژ می‌شود. سلول‌های دندریتیک نقش نگهبانی مهمی نیز در پوست ایفاء می‌کنند که بعداً با جزئیات بیشتر بحث می‌شود.

چندین جمعیت سلول‌های دندریتیک به صورت طبیعی در پوست وجود دارند و در پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آغاز پاسخ‌های سلول T به آنتی‌ژن‌های محیطی و میکروبی، که از طریق پوست وارد بدن شده‌اند، شرکت می‌کنند. در اپیدرم فراوانترین سلول‌های دندریتیک، سلول‌های لانگرهانس هستند (شکل ۵-۲ را ببینید) که پذیرندهٔ لکتین نوع C به نام لانگرین (Langerin) (CD207) را بیان کرده و گرانول‌های بیربک (Birbeck) فراوانی در سیتوپلاسم خود دارند. سلول‌های لانگرهانس در طی تکامل جنینی در پوست ساکن می‌شوند و از نظر تکاملی بیشتر به سایر ماکروفاژهای مقیم بافت مرتبطند تا DCهای معمولی. زوائد سلول‌های لانگرهانس یک شبکه تورمانند متراکم بین کراتینوسیت‌های اپیدرم تشکیل می‌دهند. در درم سلول‌های دندریتیک بیان‌کننده لانگرین به شکل نسبتاً پراکنده‌ای وجود دارند که در موش‌ها CD103 و در انسان‌ها CD141 را بروز می‌دهند و رده مجزایی از سلول‌های لانگرهانس می‌باشند. هر کدام از این جمعیت‌های سلول‌های دندریتیک پذیرنده‌های شناسایی الگوی ذاتی برای PAMPها و همچنین برای DAMPهای مشتق از سلول‌های آسیب دیده را بیان می‌کنند. سلول‌های دندریتیک



شکل ۹-۱۴. اجزای سلولی سیستم ایمنی جلدی. اجزای اصلی سیستم ایمنی جلدی نشان داده شده در این دیاگرام شماتیک شامل کراتینوسیت‌ها، سلول‌های لانگرهانس و لنفوسیت‌های داخل اپی‌تلیال است، همگی در اپیدرم قرار گرفته و لنفوسیت‌های T، سلول‌های لنفوییدی ذاتی، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها در درم قرار دارند.

با ترشح سایتوکاین‌های التهابی به این لیگاندها پاسخ می‌دهند.

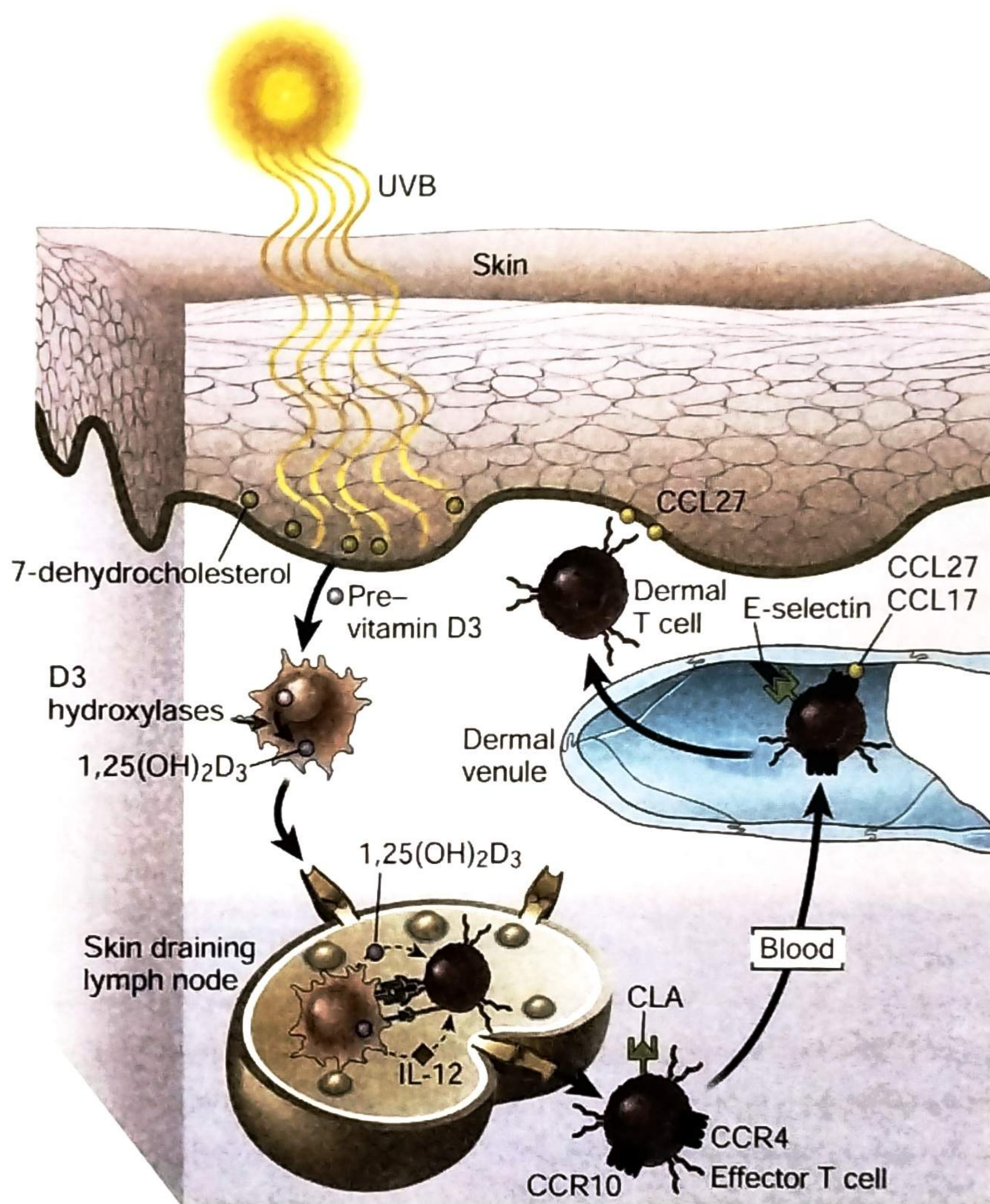
سلول‌های لانگرهانس اپیدرم و سلول‌های دندریتیک درم، هر دو آنتی‌ژن‌های پروتئینی را برداشت کرده، آنها را به صورت پپتید پردازش و به سمت گره‌های لنفاوی درناژ کننده مهاجرت می‌کنند، جایی که کمپلکس پپتید- MHC را به سلول‌های T بکر عرضه می‌دارند (فصل ۶ را ببینید). مشارکت زیر گروه‌های مختلف سلول‌های دندریتیک پوست در آغاز انواع مختلف پاسخ‌های سلول T به طور کامل مشخص نیست. مدل‌های موشی تولید شده‌اند که در آنها زیرگروه‌های به خصوصی از سلول‌های دندریتیک حذف می‌شوند و این مدل‌ها نشان می‌دهند که برای فعال‌شدن پاسخ‌های سلول $CD4^+$ T و $CD8^+$ علیه بسیاری از انواع آنتی‌ژن‌های موجود در پوست، احتیاجی به سلول‌های لانگرهانس موش نیست ولی به نظر می‌رسد که آنها نقش مهمی در پاسخ‌های Th17 به پاتوژن‌های خارج سلولی و در تولرانس به برخی آنتی‌ژن‌های پوستی ایفاء می‌کنند. سلول‌های cDC1 بیان کننده لانگرین در موش‌ها و انسان‌ها برای عرضه متقاطع آنتی‌ژن‌ها به سلول‌های $CD8^+$ T بکر مورد نیاز می‌باشند.

پوست طبیعی انسان حاوی سلول‌های T بسیاری است که ۹۵٪ آنها فنوتیپ خاطره‌ای دارند. پوست انسان

دارای حدود 2×10^{10} سلول T در کل پوست است. حدود ۹۸٪ از این سلول‌های T در درم و ۲٪ از آنها لنفوسیت‌های داخل اپیدرم هستند. لنفوسیت‌های T درم (هر دو نوع سلول $CD4^+$ و $CD8^+$) به صورت غالب در مجاورت عروق خونی و فولیکول‌های مو قرار دارند. بیشتر این سلول‌های T درم سلول‌های خاطره مقیم بافت تولید شده در گره‌های لنفاوی در طی عفونت‌های قبلی پوست می‌باشند که بعداً به درون پوست لانه‌گزینی کرده و برای مدت زمانی طولانی، بدون بازگردش در پوست باقی مانده‌اند. تعداد کمی از هر دو نوع سلول T خاطره مقیم $CD4^+$ و $CD8^+$ در اپیدرم حضور دارند و اینتگرین CD103 را بیان می‌کنند که به لیگاندهای روی سلول‌های اپی‌تلیال متصل شده و باعث نگه‌داشتن سلول‌های T در پوست می‌شوند. همهٔ این سلول‌های T خاطره مقیم زمانی که توسط آنتی‌ژن‌ها فعال می‌شوند، عملکرد اجرایی قوی نشان می‌دهند و شامل سلول‌های $CD4^+$ از هر زیر گروه T یاریگر اصلی Th1، Th2، Th17 و Treg می‌باشند. سلول‌های Th1 و Th17 برای دفاع میکروبی علیه به ترتیب میکروب‌های داخل سلولی و خارج سلولی مهم می‌باشند (همانند دیگر بافت‌ها). دو سایتوکاین اصلی Th17، یعنی IL-17 و IL-22 بروز دیفنسین‌ها و کاتلیسیدین‌ها را توسط کراتینوسیت‌ها القا می‌کنند و IL22 تکثیر سلول‌های اپیدرمی را القا می‌کند. بالعکس سایتوکاین‌های Th2، IL-4 و IL-13، تولید دیفنسین و کاتلیسیدین را سرکوب می‌کنند که می‌تواند باعث عفونت در بیماری‌های پوستی ناشی از Th2 شود. سلول‌های $T\gamma\delta$ درم ممکن است یک منبع IL-17 در برخی بیماری‌های التهابی مزمن پوست باشد.

سلول‌های T در پوست مولکول‌های لانه‌گزینی را بارز می‌کنند که مهاجرت آنها را به خارج از عروق کوچک درم هدایت می‌کنند (شکل ۱۰-۱۴). مهاجرت سلول‌های T مجری یا خاطره به داخل پوست بستگی به بروز آنتی‌ژن لنفوسیتی جلدی (CLA) روی سلول‌های T دارد، که یک واحد کربوهیدرات متصل‌شونده به E-selectin است و روی گلیکوپروتئین‌های مختلف غشای پلاسمایی سلول‌های اندوتلیال وجود دارد. علاوه بر آن بروز CCR4، CCR8 و CCR10 بر سطح سلول‌های T، که به ترتیب به کموکاین‌های CCL17، CCL1 و CCL27 متصل می‌شوند، برای نقل و انتقال سلول T به پوست مورد نیاز است.

خصوصیات لانه‌گزینی سلول‌های T در پوست در فعال‌شدن آنها در گره‌های لنفی درناژکننده پوست طی فرآیندی رقم می‌خورد که مشابه با فرآیند تعهد خصوصیات لانه‌گزینی سلول‌های T روده‌ای در گره‌های لنفی مزانتریک، (همانطور که در ابتدای فصل بحث شد) است. زمانی که سلول‌های T بکر آنتی‌ژن‌های عرضه‌شده توسط سلول‌های دندریتیک را در گره‌های لنفی درناژکننده پوست شناسایی می‌کنند، سیگنال‌هایی را از سلول‌های دندریتیک دریافت می‌کنند که نه تنها تکثیر و تمایز آنها را به سلول‌های T مجری القاء می‌کنند، بلکه بیان مولکول‌های لانه‌گزینی در پوست نظیر CLA، CCR4، CCR8 و CCR10 را نیز القاء می‌نمایند. جالب است که به نظر می‌رسد آفتاب و ویتامین D نقش مهمی در مهاجرت سلول T به پوست دارند مشابه با نقشی که ویتامین A و متابولیت آن رتینوئیک اسید در مهاجرت لنفوسیت‌ها به روده دارند. اشعهٔ UVB در آفتاب روی ۷-دهیدروکلسترول ساخته شده در لایه بازال اپیدرم اثر کرده، آن را به پیش‌ساز ویتامین D_3 (previtamin D_3) تبدیل می‌کند. سلول‌های دندریتیک درم، ویتامین D_3 هیدروکسیلاز را بیان می‌کنند که پیش‌ساز ویتامین D_3 را به شکل فعال آن $1,25(OH)_2D_3$ تبدیل می‌کنند که ممکن است به صورت آزاد یا به وسیله سلول‌های دندریتیک مهاجرت کننده، به گره‌های لنفی درناژ کننده پوست منتقل شوند. درون گره لنفی $1,25(OH)_2D_3$ وارد سلول‌های T می‌شود که توسط سلول‌های دندریتیک عرضه کننده آنتی‌ژن فعال شده‌اند و به هسته مهاجرت کرده و نسخه‌برداری از CCR10 را القاء می‌کند. اینترلوکین ۱۲ تولید شده توسط سلول‌های دندریتیک در القای CLA مشارکت می‌کند. همچنین CCR4 و CCR8 تنظیم افزایشی یافته و اینتگرین لانه‌گزینی روده‌ای $\alpha_4\beta_7$ تنظیم کاهشی می‌یابد، هر دوی این اتفاقات طی فعال‌شدن سلول‌های T در گره‌های لنفی درناژکننده پوست توسط سیگنال‌های ناشناخته روی می‌دهند. بنابراین، سلول‌های T بکر فعال شده در گره‌های لنفی درناژکننده پوست، به سلول‌های T مجری تمایز می‌یابند که ترجیحاً به داخل پوست باز می‌گردند. همچنین $1,25(OH)_2D_3$ ممکن است به صورت موضعی در داخل درم روی سلول‌های T مجری و خاطره اثر کرده و با تنظیم افزایشی CCR10 مهاجرت سلول‌های T به اپیدرم را



شکل ۱۰-۱۴. خصوصیات لانه‌گزینی لنفوسیت‌های پوست. خصوصیات لانه‌گزینی پوستی لنفوسیت‌های مجری در گره‌های لنفی درناژکننده پوست ایجاد می‌شود، جایی که آنها از پیش‌سازهای بکر متمایز می‌شوند. اشعه‌های ماورای بنفش آفتاب (UVB) تولید ویتامین D را تحریک می‌کنند که بروز CCR10 را القاء می‌کند، IL-12 بروز لیگاند E-selectin، آنتی‌ژن لنفوسیتی پوستی (CLA) را افزایش می‌دهد و سایر سیگنال‌ها بروز CCR4، CCR8 و CCR10 را القاء می‌کنند. این مولکول‌های لانه‌گزینی مهاجرت سلول‌های T مجری به پوست را هدایت می‌کنند.

گسترش می‌دهد و این امر در پاسخ به لیگاند CCR10 یعنی CCL27 که توسط کراتینوسیت‌ها ساخته می‌شود، انجام می‌پذیرد.

بافت‌های مصون از پاسخ‌های ایمنی (Immune Privileged Tissues)

پاسخ‌های ایمنی و التهاب همراه با آنها در بخش‌های خاصی از بدن شامل مغز، چشم، بیضه‌ها، جفت و جنین باعث ایجاد

خطر بالای از دست رفتن مرگبار عملکرد عضو یا شکست تولید مثل می‌شوند. این بافت‌ها که برای محفوظ‌بودن به درجات مختلف از پاسخ ایمنی، تکامل یافته‌اند **محل‌های مصون از پاسخ ایمنی (immune-privileged sites)** نامیده می‌شوند. پیتر مداوار اصطلاح *مصونیت ایمنی (immune privilege)* را در دهه ۱۹۴۰ برای تشریح فقدان پاسخ‌های ایمنی علیه بافت‌های پیوند شده به مغز یا اتاقک قدامی چشم حیوانات آزمایشگاهی ابداع نمود. آنتی‌ژن‌های بیگانه که ممکن است در بیشتر بافت‌ها باعث ایجاد پاسخ ایمنی شوند، اغلب در این محل‌های مصون از ایمنی تحمل می‌شوند. مکانیسم‌های مسئول مصون‌بودن از پاسخ ایمنی بین این بافت‌ها متفاوت بوده و کاملاً شناخته نشده است. برخی از مکانیسم‌ها مشابه مکانیسم‌های تنظیمی در روده و پوست (در ابتدای این فصل بحث شده) و مکانیسم‌های تحمل به خود (در فصل ۱۵ توصیف شده‌اند) می‌باشند.

مصونیت از پاسخ ایمنی در مغز، چشم و بیضه‌ها

مغز

التهاب در مغز می‌تواند منجر به اختلال عملکردی و مرگ نورون‌ها همراه با عواقب فاجعه‌آمیز گردد. ویژگی اصلی مغز که پاسخ‌های التهابی را مختل می‌سازد، وجود سدهای عروقی است که از حرکت سلول‌های التهابی و میکروب‌ها به درون مغز جلوگیری می‌کند. اگر این سدها شکسته شوند، ممکن است پاتوژن‌های رایج پاسخ‌های التهابی قوی را تحریک کنند که موجب آسیب به پارانشیم مغز می‌گردد. سد خونی-مغزی سد عروقی اصلی می‌باشد که شامل لایه اندوتلیالی عروق کوچک با اتصالات محکم بوده که نسبت به بسترهای عروقی دیگر نشت کمتری دارند. علاوه بر این، Pericyteها، که سلول‌های انقباضی (contractile) اطراف لایه اندوتلیال هستند، نیز در محدود کردن حرکت لکوسیت‌های خون و میکروب‌ها به خارج از عروق مغزی نقش کلیدی دارند. به علاوه، مشخص شده است که pericyteهای عروق مغزی می‌توانند پاسخ‌های سلول T را تا حدی از طریق تولید TGF-β و رتینوئیک اسید و القای تمایز سلول T تنظیمی مهار نمایند. ماکروفاژهای اطراف عروقی و سلول‌های گلیال نیز عملکردهای دیگری از سد خونی- مغزی را علیه ورود پاتوژن و عبور و مرور سلول ایمنی فراهم می‌کنند، و حتی اگر سلول‌های T به خارج از عروق مهاجرت کرده باشند، اغلب محدود به یک کاف (cuff) اطراف عروق بوده و به راحتی به اعماق پارانشیم مغز مهاجرت نمی‌کنند. علاوه بر این، سدهای pial (نرم‌شامه منتژ) و اپی‌تلیالی وجود دارند که تحت شرایط نرمال از حرکت لکوسیت‌ها و میکروب‌ها از خون به درون مایع مغزی نخاعی (CSF) و همچنین از CSF به پارانشیم مغز جلوگیری کرده و CSF را از پارانشیم مغزی جدا می‌کنند. با این وجود، هنگامی که پاتوژن‌ها به CSF دسترسی پیدا می‌کنند، ممکن است پاسخ‌های التهابی شدیدی مانند آنچه که در مننژیت باکتریایی اتفاق می‌افتد وجود داشته باشد.

علاوه بر سدهایی که دسترسی ارگانیسم‌های عفونی و سلول‌های ایمنی را به مغز محدود می‌کنند، پاسخ‌های ایمنی ذاتی قوی و آغاز ایمنی آداپتیو در برابر آنتی‌ژن‌ها در مغز، در مقایسه با سایر بافت‌ها، ممکن است به واسطه مکانیسم‌هایی نسبتاً تضعیف شده باشد. این مکانیسم‌ها شامل مسیرهای انتقال سیگنال مهاری که فعال‌شدن سلول‌های میکروگلیال که ماکروفاژهای اصلی مقیم بافت در مغز هستند را مهار می‌کنند و همچنین کمبود نسبی سلول‌های دندریتیک می‌باشد. آغاز پاسخ سلول T به میکروب در مغز به احتمال زیاد نیازمند انتقال آنتی‌ژن به درون CSF و سپس عروق لنفاوی منتژ می‌باشد که به گره‌های لنفی گردنی تخلیه می‌شوند.

برخلاف تصورات معمول در رابطه با مصونیت از پاسخ ایمنی، شواهدی وجود دارد که مراقبت ایمنی (immune surveillance) علیه میکروب‌ها در سیستم اعصاب مرکزی (CNS) رخ می‌دهد. برای مثال، فراوانی برخی از عفونت‌های فرصت‌طلب داخل مغز به شدت در بیماران با ایمنی سرکوب شده افزایش می‌یابد. یک مثال آن فعال‌شدن ویروس نهفته JC در بیماران مبتلا به سرکوب ایمنی اولیه، اکتسابی و یا القا شده با دارو می‌باشد که منجر به یک بیماری به فرم یکسان کشنده در CNS به نام لوکوانسفالوپاتی چندکانونی پیشرونده (progressive multifocal leukoencephalopathy) (PML) می‌گردد. یکی از داروهایی که با افزایش ریسک ابتلا به PML مرتبط است، منوکلونال آنتی‌بادی می‌باشد که مهاجرت وابسته به اینتگرین منوسیت

و سلول T را به درون مغز مهار می‌کند که در درمان بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس و IBD استفاده می‌شود. این مشاهده نشان می‌دهد که تردد سلول T یا منوسیت به درون مغز برای تحت کنترل قراردادن ویروس‌های نهفته ضروری می‌باشد و استدلال می‌شود که مغز یک محل مصون از پاسخ ایمنی سخت‌گیرانه نیست.

چشم

بینایی، که برای بقای اکثر مهره‌داران ضروری است، می‌تواند به آسانی توسط التهاب داخل چشم مختل شود. ویژگی‌های آناتومیک و فیزیولوژیک مختلفی جهت کاهش احتمال پاسخ‌های ایمنی و التهاب در چشم تکامل یافته‌اند. بسیاری از این ویژگی‌ها مشابه مواردی هستند که در مغز موجب مصونیت از پاسخ ایمنی می‌گردند. شبکیه چشم از نظر آناتومیکی گسترشی از CNS بوده و توسط سد خونی- شبکیه‌ای که بسیاری از خصوصیات دیوارع عروقی آن مشابه با سد خونی- مغزی می‌باشد، حفاظت می‌شود. اتاقک قدامی چشم (anterior chamber) یک فضای پرشده از مایع بین قرنیه شفاف در جلو و عنبیه و عدسی در پشت می‌باشد. التهاب در این اتاقک می‌تواند منجر به کدرشدن (opacification) قرنیه شفاف و عدسی شود که با از دست رفتن بینایی همراه است. مایع موجود در این فضا، به نام aqueous humour از لحاظ بیوشیمیایی مشابه با CSF بوده و از نظر دسترسی به سیستم ایمنی مشابه با لنف می‌باشد که به وریدها یا به درون سیستم لنفاوی ملتحمه تخلیه می‌شود. با وجود این دسترسی، اتاقک قدامی یک چشم طبیعی درجه قابل توجهی از مصونیت از پاسخ ایمنی را حفظ می‌نماید. ویژگی‌های آناتومیک اتاقک قدامی که با مصونیت از ایمنی در ارتباط است شامل اتصالات محکم لایه اپی‌تلیال و مقاومت به نشت از عروق خونی در بافت‌های مجاور اتاقک قدامی و ماهیت بدون عروق‌بودن قرنیه می‌باشد. فاکتورهای محلول متعددی با ویژگی‌های ضدالتهابی و سرکوب‌کننده ایمنی در مایع اتاقک قدامی (aqueous humor) وجود دارد که شامل نوروپپتیدها (هورمون محرک آلفا ملانوسیت، پپتید vasointestinal و سوماتوستاتین)، TGF-β و ایندول آمین ۲ و ۳-دی‌اکسیژناز (IDO که بعداً بحث می‌شود) می‌باشند. سلول‌های پوشاننده اتاقک قدامی شامل اپی‌تلیوم عنبیه و اندوتلیوم به صورت مداوم لیگاند FAS و PD-L1 را بارز می‌کنند که به ترتیب می‌توانند مرگ را در سلول‌های T القا کرده یا آنها را غیرفعال کنند.

یک علت فرضی جدابودن آنتی‌ژن‌های خودی در چشم این است که تحمل ایمنی علیه این آنتی‌ژن‌ها ایجاد نشده است. این فقدان تحمل هنگامی مشکل‌ساز خواهد بود که ضربه به چشم آنتی‌ژن‌های چشمی را در معرض سیستم ایمنی قرار دهد. یک مثال واضح در این رابطه sympathetic ophtalmia است که در آن تروما به یک چشم باعث آزادشدن آنتی‌ژن‌های چشمی و بیماری خودایمن در هر دو چشم آسیب دیده و سالم می‌شود. احتمالاً اگرچه آنتی‌ژن‌های خودی در چشم سالم، در دسترس سیستم ایمنی خارج چشمی برای القای خودایمنی یا تحمل نیستند، ولی زمانی که یک چشم آسیب دیده است، سلول‌های مجری ایمنی فعال شده و نیز آنتی‌بادی‌هایی که در محیط و در زمان آسیب به یک چشم تولید شده‌اند به چشم سالم نیز دسترسی پیدا کرده و باعث آسیب آن می‌شوند.

یک پدیده تجربی به نام انحراف ایمنی مرتبط با اتاقک قدامی (anterior chamber-associated immune deviation) هنگامی رخ می‌دهد که یک آنتی‌ژن در اتاقک قدامی چشم موش قرار بگیرد و منجر به ایجاد تحمل ایمنی سیستمیک به آن آنتی‌ژن شود. پدیده مشابهی نیز در رابطه با زمانی که آنتی‌ژن در مغز قرار بگیرد تعریف شده است. مکانیسم‌های مختلف متعددی برای این فرآیند پیشنهاد شده‌اند اما ارتباط این پدیده با مصونیت از پاسخ ایمنی نامشخص است.

بیضه‌ها

مصونیت از پاسخ ایمنی در بیضه‌ها باعث محدودشدن التهابی می‌شود که می‌تواند باروری مرد را مختل نماید. بسیاری از آنتی‌ژن‌های خودی در بیضه بالغین برای اولین بار در هنگام بلوغ، پس از تکامل یک سیستم ایمنی متعهد بارز می‌شوند. بنابراین بعید است که لنفوسیت‌های اختصاصی علیه این آنتی‌ژن‌ها در طول تکامل حذف شده باشند. بنابراین مصونیت ایمنی در بیضه نیز ممکن است از خودایمنی پیشگیری کند. همانند چشم و مغز، بیضه نیز دارای یک سد خونی بافتی می‌باشد که تحویل سلول‌ها و مولکول‌ها

را به جایگاه‌های اسپرماتوژنز محدود می‌کند. این سد از سلول‌های اندوتلیال تشکیل نشده است، در عوض توسط سلول‌های سرتولی که لایه خارجی توبول‌های seminiferous را می‌پوشاند به وجود مده است؛ توبول‌هایی که اسپرماتوژنز در آنجاصورت می‌گیرد. محیط هورمونی بیضه که غنی از اندروژن‌هاست دارای اثر ضدالتهابی روی ماکروفاژها می‌باشد. TGF-β توسط سلول‌های لایدیگ (Leydig)، سرتولی و پری‌توبولار ترشح می‌شود و احتمالاً در سرکوب ایمنی موضعی نقش دارد.

ایمنی در جنین و نوزاد پستانداران

مصونیت از پاسخ ایمنی جنین پستانداران

جنین پستانداران eutherian (پستانداران دارای جفت) ژن‌های به ارث رسیده پدری را بیان می‌کنند که برای مادر بیگانه هستند، اما جنین به طور طبیعی توسط مادر رد نمی‌شود. در واقع، جنین یک آلوگرافت طبیعی است که از رد پیوند محافظت می‌شود (رد پیوند آلوگرافت در فصل ۱۷ بحث می‌شود). واضح است که مادر در طول بارداری در معرض آنتی‌ژن‌های جنینی قرار می‌گیرد زیرا آنتی‌بادی‌های مادری علیه مولکول‌های MHC پدری به راحتی قابل تشخیص هستند. واضحاً فشار انتخابی قوی منجر به تکامل مکانیسم‌هایی شده است که جنین را از سیستم ایمنی مادری محافظت می‌کنند که به اصطلاح تحمل جنینی نامیده می‌شود؛ این مکانیسم‌ها هنوز به خوبی شناخته نشده‌اند. چندین ویژگی سدی و مولکولی استثنایی و متفاوت جفت و سرکوب ایمنی موضعی احتمالاً در این فرآیند دخالت دارند.

جایگاه آناتومیک جنین یک فاکتور مهم در جلوگیری از ردشدن آن می‌باشد. برای مثال حیوانات باردار قادرند که آلوگرافت‌های هم‌ژن (syngeneic) با جنین راکه در نواحی خارج رحمی کاشته شده‌اند، شناسایی کنند و آنها را بدون کم‌کردن بقای جنین داخل رحم، رد کنند. بلاستوسیست‌های جنینی کاملاً آلوژنیک که فاقد ژن‌های مادری هستند می‌توانند با موفقیت در یک مادر باردار یا باردار کاذب تکامل یابند. بنابراین هیچ کدام از ژن‌های خاص پدر و مادر برای بقای جنین ضروری نیستند. هایپرایمونیزه کردن مادر با سلول‌های دارای آنتی‌ژن‌های پدری، رشد جفت و جنین را مختل نمی‌کند.

شکست رد جنین سبب جلب توجه محققین به ناحیه تماس فیزیکی بین مادر و جنین شده است. بافت‌های جنینی جفت که دقیقاً در تماس با مادر هستند از تروفوبلاست‌های عروقی که جهت تبادل گاز و تأمین مواد غذایی با خون مادر در تماس هستند، یا تروفوبلاست‌های محل لانه گزینی، که به صورت منتشر در لایه پوشاننده رحم (دسیدوا) برای اتصال جفت به مادر نفوذ می‌کنند، تشکیل شده است.

یک توضیح ساده برای بقای جنین این است که سلول‌های تروفوبلاست مولکول‌های MHC پدری را بیان نمی‌کنند. مولکول‌های کلاس II روی سلول‌های تروفوبلاست مشخص نشده‌اند. در موش‌ها سلول‌های تروفوبلاست لانه‌گزین (اما نه تروفوبلاست عروقی) مولکول‌های MHC کلاس یک پدری را بیان می‌کنند. در انسان‌ها شرایط می‌تواند بسیار پیچیده‌تر باشد چرا که سلول‌های تروفوبلاست عمدتاً یک مولکول کلاس I غیر پلی‌مورف به نام HLA-G را بیان می‌کنند. این مولکول ممکن است در حفاظت سلول‌های تروفوبلاست از لیز با واسطهٔ سلول‌های NK مادری دخیل باشد. زیرگروه خاصی از سلول‌های NK به نام سلول‌های NK رحمی نوع اصلی لنفوسیت‌های موجود در محل لانه گزینی (implantation site) را تشکیل می‌دهند و تولید اینترفرون گاما (IFN-γ) توسط این سلول‌ها برای تکامل دسیدوآ ضروری است. مسیری که در آن سلول‌های NK رحمی تحریک می‌شوند و نیز نقش آنها در پاسخ‌های مادری به آلوآنتی‌ژن‌های جنینی، شناخته نشده است. حتی اگر سلول‌های تروفوبلاست مولکول‌های MHC کلاسیک را بیان کنند آنها ممکن است فاقد مولکول‌های کمک محرک بوده و نتوانند به عنوان سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن عمل کنند.

دسیدوای رحم ممکن است محلی باشد که در آن پاسخ‌های ایمنی از لحاظ عملکردی مهار می‌شوند. در حمایت از این ایده مشاهداتی وجود دارد که نشان می‌دهد دسیدوای موش بسیار مستعد عفونت با *لیستریا منوسایتوژنز* است ولی نمی‌تواند یک پاسخ افزایش حساسیت تأخیری ایجاد کند. اساس مصونیت ایمنی واضحاً تنها یک سد آناتومیک ساده نیست زیرا خون مادر در تماس وسیع با سلول‌های تروفوبلاست است. بیشتر احتمال دارد که سد ایمنی به وسیلهٔ مهار عملکردی مرتبط با چندین مکانیسم

ایجاد شود.

تحمل مادری به جنین ممکن است توسط سلول‌های Treg میانجیگری شود. شواهد تجربی پیشنهاد می‌کنند که سلول‌های Treg از واکنش‌های ایمنی علیه آنتی‌ژنهای پدری که در مادر بارز نمی‌شوند، پیشگیری می‌کنند. در موش آنتی‌ژن‌های جنینی، سلول‌های $FOXP3^+$ Treg با عمر طولانی را القاء می‌کنند و تخلیه این سلول‌ها باعث از دست رفتن جنین می‌شود. در طی بارداری، سلول‌های Treg دسیدوایی و سیستمیک در مادر افزایش می‌یابند و Tregها در جنین به مقدار فراوان وجود دارند. در حقیقت، پستانداران Eutherian یک تغییر با واسطهٔ ترانسپوزون را در یک توالی تنظیمی ژن *FOXP3* ایجاد کرده‌اند که امکان تولید پایدار Treg محیطی توسط این پستانداران را فراهم می‌کند. این ناحیه تنظیمی *FOXP3* در مهره‌داران اولیه یا حتی در پستانداران Metatherian مانند کانگورو و Wallabies، که بچه‌های خود را حمل می‌کنند، وجود ندارد. نقش Treg در بارداری انسان تحت بررسی فعال می‌باشد که آیا این امکان وجود دارد که نقص Treg اساس سقط‌های مکرر خودبخودی باشد.

پاسخ‌های ایمنی به جنین ممکن است توسط غلظت‌های موضعی تریپتوفان و متابولیت‌های آن در دسیدوا تنظیم شود، که از پاسخ‌های سلول T جلوگیری می‌کنند. آنزیم ایندول آمین ۲ و ۳-دی‌اکسیژناز (IDO) در جفت ساخته شده و تریپتوفان را کاتابولیزه می‌کند و یک محصول فرعی به نام کینورنین را به وجود می‌آورد. تریپتوفان برای سلول‌های در حال تکثیر نظیر لنفوسیت‌ها ضروری است و کینورنین برای این سلول‌ها سمی می‌باشد. این مشاهدات منجر به این فرضیه شد که پاسخ‌های سلول T به جنین به دلیل پائین نگه داشتن سطح تریپتوفان دسیدوا و یا سطح بالای متابولیت‌های سمی تولید شده توسط IDO، به صورت طبیعی متوقف می‌شود.

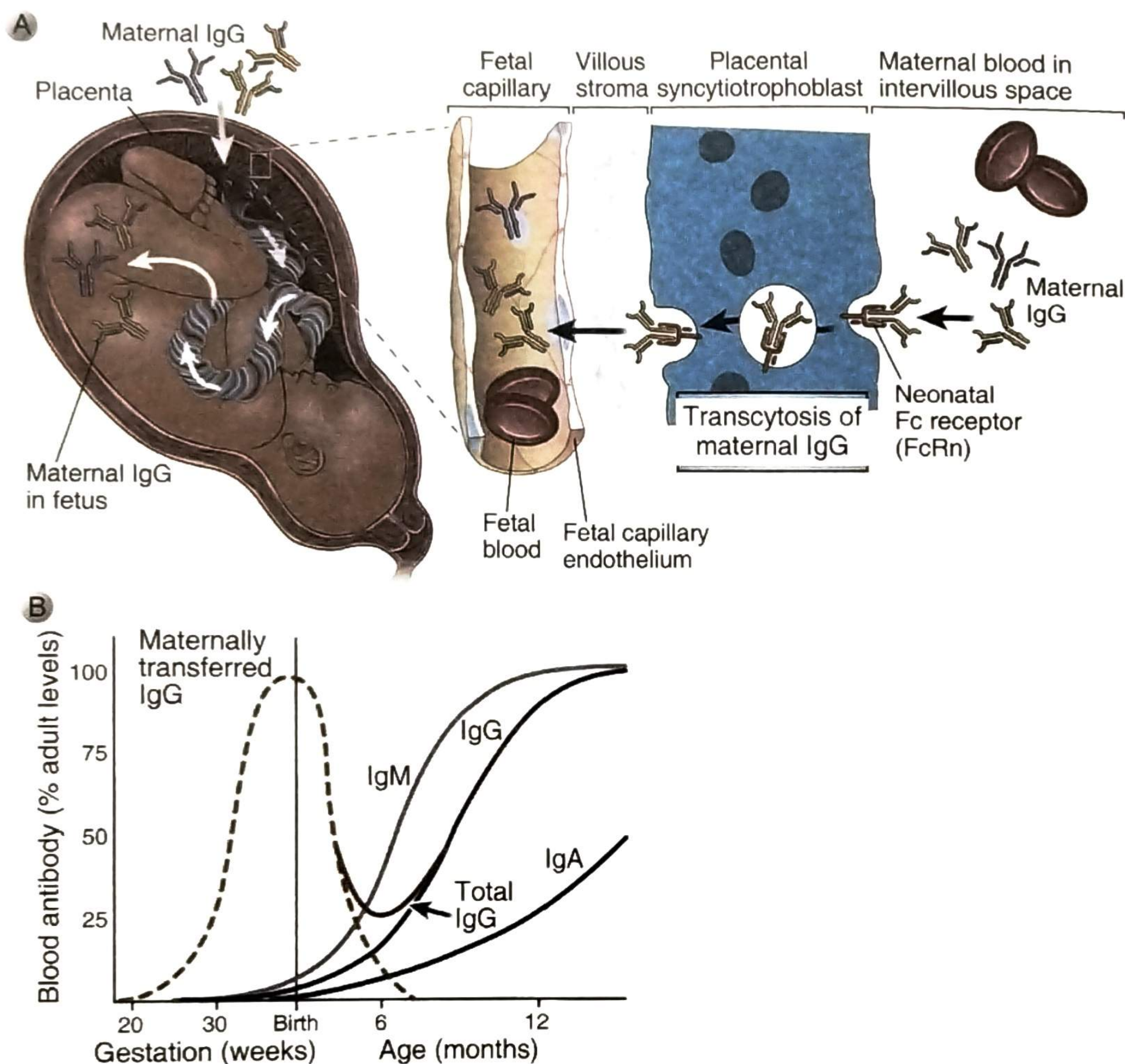
چندین مکانیسم دیگر ممکن است باعث تضعیف پاسخ ایمنی مادر نسبت به جنین شوند، این مکانیسم‌ها عبارتند از بروز FASL توسط سلول‌های تروفوبلاست جنینی که آپوپتوز را در لنفوسیت‌های مادری فعال شده که FAS را بیان می‌کنند، القاء می‌نماید و القای سلول‌های دندریتیک تولروژنیک در پاسخ به گالکتین-۱ بیان شده در دسیدوا که سبب تسهیل تولید Treg می‌شوند.

ایمنی غیرفعال (Passvie) در جنین و نوزاد

جنین و نوزاد پستانداران قادر به ساختن آنتی‌بادی‌های IgG خود نیستند، اما آنها به وسیله IgG مادری انتقال یافته از طریق جفت به داخل جریان خون جنین و از طریق IgA موجود در شیر مادر بلعیده شده توسط نوزاد بر علیه عفونت‌ها محافظت می‌شوند. انتقال IgG مادری از جفت از طریق پذیرنده Fc نوزادی اختصاصی IgG [neonatal Fc receptor] (FcRn) میانجی‌گری می‌شود. این پذیرنده بر روی سلول‌های syncytiotrophoblast پرزهای جفت که سدی بین بافت‌های مادر و جنین ایجاد می‌کنند، بارز می‌شود. FcRn به IgG در خون مادر که در فضاهای بین پرزی (intervillous) وجود دارد متصل شده و این پذیرنده ترانسیتوز IgG را به سمت جنینی syncytiotrophoblast میانجی‌گری می‌کند و در آنجا IgG به استرومای پرزی آزاد می‌گردد. سپس IgG از بین اندوتلیوم مویرگ جنینی به درون جریان خون جنین منتقل می‌شود (شکل ۱۱A-۱۴). بنابراین، یک نوزاد اساساً دارای آنتی‌بادی‌های IgG مشابه با مادر می‌باشد. سطح حفاظتی IgG مادری تقریباً شش ماه حفظ می‌گردد، پس از آن، اکثریت IgG گردش خون توسط کودک ساخته می‌شود (شکل ۱۱B-۱۴). این دوره گذار، زمان افزایش مستعدشدن نوزادان به عفونت است چراکه آنها سلول‌های B خاطره تجمع یافته و پلاسماسل‌های با عمر طولانی را از عفونت‌های پیشین نخواهند داشت. انتقال داخل اپی‌تلیالی IgA مادری به درون شیر مادر به پذیرنده Poly-Ig که قبلاً در این فصل شرح داده شد، بستگی دارد و IgA بلعیده شده می‌تواند ارگانیسم‌های بیماری‌زایی را که در روده نوزاد کلونیزه می‌شوند خنثی کند.

خلاصه

- سیستم ایمنی ناحیه‌ای شامل سیستم‌های معدی - روده‌ای، تنفسی و پوست، مجموعه‌های تخصص یافته‌ای از سلول‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو در نواحی آناتومیک مشخص می‌باشند که اعمال حفاظتی و تنظیمی منحصر به این نواحی را انجام می‌دهند.



شکل ۱۱-۱۴. ایمنی جنینی و نوزادی به واسطه انتقال غیرفعال (passvie) IgG مادری. **A.** IgG از خون مادر موجود در فضاهای بین پرزی (intervillous) جفت، از بین سلول‌های ترفوبلاست سینسیشیال (syncytial) از طریق پذیرنده Fc نوزادی (FcRn) انتقال می‌یابد و سپس از بین سلول‌های اندوتلیال عروق جنینی به جریان خون جنین منتقل می‌شود. **B.** سطوح ایمونوگلبولین سرمی در جنین و نوزاد. نوزاد بلافاصله پس از تولد شروع به ساختن IgG می‌کند، اما از دست رفتن IgG مادری و افزایش آهسته در IgG مشتق از نوزاد منجر به یک غلظت کاهش یافته IgG در حدود ۶ ماهگی می‌شود. در اواخر دوره بارداری، جنین شروع به ساخت IgM می‌کند و غلظت IgM در کودک خیلی سریعتر از IgG به سطح بالغین می‌رسد. با این وجود، این IgMها برای محدوده وسیعی از میکروب‌هایی که IgGهای مادری قادر به شناخت آنها خواهند بود، اختصاصی نیستند و کودک در زمانی که IgG در کمترین غلظت خود است ریسک بالایی برای عفونت دارد. سطوح IgA نسبت به IgM یا IgG زمان بیشتری طول می‌کشد تا به سطح بالغین برسد، اما IgA مادری در شیر می‌تواند ایمنی غیرفعال روده‌ای را در کودکان شیرخوار فراهم نماید.

- سیستم ایمنی معدی ـ روده‌ای باید با حضور تریلیون‌ها باکتری کومنسال لومن روده به وسیلهٔ جلوگیری از تهاجم آنها و تحمل حضور آنها در لومن روده تطابق پیدا کند، همچنین با شناسایی و پاسخ به ارگانیسم‌های پاتوژنیک نادر با آنها مقابله کند.
- ایـمنی ذاتـی در سیستم معدی روده‌ای بـه واسطهٔ سـلول‌های پـوشاننده اپی‌تلیال مـخاطی، کـه تـوسط اتصالات بـین سـلولی مـحکم مـانع تـهاجم مـیکروبی

می‌شوند، ترشح مخاط و تولید مولکول‌های ضدمیکروبی مانند دیفنسین‌ها میانجیگری می‌شود. سلول‌های مجری ایمنی ذاتی در لامینا پروپریا شامل ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک، ILCها و ماست‌سل‌ها هستند. لنفوسیت‌های داخل اپی‌تلیال شامل سلول‌های $\gamma\delta$ T دفاع علیه میکروب‌های شایع در تماس با سد اپی‌تلیال روده‌ای را فراهم می‌کنند.

- سیستم ایمنی آداپتیو در سیستم روده‌ای شامل مجموعه‌هایی از بافت‌های لنفاوی زیر اپی‌تلیال به نام بافت‌های لنفاوی وابسته به روده (GALT) هستند و شامل لوزه‌های دهانی حلقی، پلاک‌های پیر در ایلئوم و مجموعه‌های مشابه درکولون می‌باشند. سلول‌های M در اپی‌تلیال پوشاننده، آنتی‌ژن‌های لومن روده را نمونه‌برداری کرده و آنها را به سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن در GALT منتقل می‌کنند. سلول‌های دندریتیک لامینا پروپریا زوائد خود را از طریق سلول‌های اپی‌تلیال پوشاننده روده برای نمونه‌برداری از آنتی‌ژن‌های لومن گسترش می‌دهند.
- لنفوسیت‌های B و T مجری که از سلول‌های T بکر در GALT یا گره‌های لنفی مزانتریک تمایز می‌یابند وارد جریان خون شده و به صورت انتخابی به لامینا پروپریای روده باز می‌گردند.
- ایمنی هومورال در سیستم معدی روده‌ای غالباً به صورت ترشح IgA به داخل لومن است جایی که آنتی‌بادی‌ها پاتوژن‌های بالقوه مهاجم را خنثی می‌کنند. سلول‌های B در GALT و گره‌های لنفی مزانتریک از طریق هر دو مکانیسم مستقل و وابسته به T به پلاسماسل‌های ترشح‌کننده IgA تمایز می‌یابند و پلاسماسل‌ها به لامینا پروپریای زیر سد اپی‌تلیال مهاجرت کرده و IgA ترشح می‌کنند. IgA دیمر از میان اپی‌تلیوم به واسطهٔ پذیرندهٔ پلی Ig منتقل شده و به داخل لومن آزاد می‌شود. همچنین IgA به داخل شیر مادر ترشح شده و ایمنی غیرفعال در روده شیرخواران تغذیه شده با شیر مادر را میانجی‌گری می‌کند.
- سلول‌های Th17 موجود در دستگاه گوارش IL-17 و IL-22 را ترشح می‌کنند که عملکرد سد اپی‌تلیالی را ارتقاء می‌بخشند. سلول‌های Th2 در دفاع علیه انگل‌های روده‌ای اهمیت دارند. تغییرات در فلور باکتریایی می‌تواند تعادل بین پاسخ‌های زیرگروه‌های سلول‌های T یاریگر مختلف را در روده و به صورت سیستمیک تحت تأثیر قرار دهد.
- پاسخ‌های ایمنی به ارگانیسم‌های کومنسال و آنتی‌ژن‌های غذایی در لومن سیستم روده‌ای به وسیلهٔ بروز انتخابی پذیرنده‌های شناسایی‌کننده الگو بر سطوح قاعده‌ای- جانبی سلول‌های اپی‌تلیال مفروش‌کننده و تولید سلول‌های Treg که پاسخ‌های ایمنی آداپتیو را سرکوب می‌کنند، به حداقل رسیده‌اند. TGF-β، IL-10 و IL-2 برای حفظ هموستاز ایمنی در جدار روده ضروری هستند. تحمل سیستمیک به برخی آنتی‌ژن‌ها را می‌توان با خوراندن آنتی‌ژن‌ها به موش‌ها القاء کرد، پدیده‌ای که به نام تحمل دهانی نامیده می‌شود.
- ایمنی مخاطی در سیستم تنفسی علیه پاتوژن‌هایی که از طریق هوا وارد می‌شوند مقابله می‌کند و علت بیماری‌های آلرژیک راه‌های هوایی مانند آسم می‌باشد. ایمنی ذاتی در درخت برونشی به سلول‌های اپی‌تلیال مژه‌دار پوشاننده وابسته است که موکوس ترشح نموده و موکوس را همراه با میکروب‌های به دام افتاده در داخل آن به بیرون ریه‌ها هدایت می‌کند. دیفنسین‌ها، پروتئین‌های سورفاکتانت و ماکروفاژهای آلوئولی، عملکردهای ضدمیکروبی و ضدالتهابی دارند. Treg و سایتوکاین‌های سرکوبگر ایمنی برای جلوگیری از پاسخ‌های مضر علیه ارگانیسم‌های غیربیماریزا یا سایر آنتی‌ژن‌های استنشاق شده مورد نیاز هستند.
- سیستم ایمنی جلدی با تهاجم میکروبی از طریق پوست مقابله می‌کند و پاسخ علیه ارگانیسم‌های کومنسال متعدد را سرکوب می‌کند. اپیدرم یک سد فیزیکی علیه تهاجم میکروبی فراهم می‌کند. کراتینوسیت‌ها، دیفنسین‌ها و سایتوکاین‌های التهابی را در پاسخ به فرآورده‌های میکروبی ترشح می‌کنند. درم حاوی جمعیت مخلوطی از ماست‌سل‌ها، ماکروفاژها و سلول‌های دندریتیک است که علیه میکروب‌ها و آسیب‌ها پاسخ داده و پاسخ‌های التهابی را میانجی‌گری می‌کنند.
- سلول‌های دندریتیک پوست پاسخ‌های ایمنی ذاتی را واسطه‌گری می‌کنند و آنتی‌ژن‌های میکروبی و محیطی

وارد شده از طریق پوست را به گره‌های لنفی درناژکننده منتقل می‌کنند، جایی که آنها پاسخ‌های سلول T را آغاز می‌کنند. سلول‌های T فعال شده در گره‌های لنفی درناژکننده پوست پذیرنده‌های کموکاینی و مولکول‌های چسبانی را بیان می‌کنند که برای لانه‌گزینی به پوست لازم هستند.

- سلول‌های خاطره مجری $CD4^+$ یا $CD8^+$ تولید شده در پاسخ به عفونت‌های پوست یا کومنسال‌ها، به درم و اپیدرم مهاجرت کرده و در آن جا برای دورهٔ زمانی طولانی باقی می‌مانند. این سلول‌های خاطره مقیم که فنوتیپ Th1، Th2، Th17 و CTL دارند، برای دفاع علیه انواع مختلف پاتوژن‌های مهاجم به پوست دارای اهمیت هستند. Treg‌های خاطره مقیم نیز در پوست حضور دارند و احتمالاً موجب حفظ تولرانس به ارگانیسم‌های کومنسال پوست می‌شوند.
- نواحی مصون از ایمنی بافت‌هایی هستند که در آنها پاسخ‌های ایمنی به آسانی آغاز نمی‌شود و شامل مغز، اتاقک قدامی چشم و بیضه‌ها می‌باشند. مکانیسم مصونیت ایمنی شامل اتصالات محکم سلول‌های اندوتلیال عروق خونی، تولید موضعی سایتوکاین‌های سرکوبگر ایمنی و بروز مولکول‌های سطح سلولی می‌باشد که لنفوسیت‌ها را غیرفعال کرده یا از بین می‌برند.
- تحمل ایمونولوژیک مادری به جنین در حال تکامل پستانداران که آنتی‌ژن‌های آلوژنیک پدری را بارز می‌کنند، وابسته به مکانیسم‌هایی است که به صورت موضعی در سطوح جفتی میان مادر ـ جنین عمل می‌کنند. مکانیسم‌های احتمالی شامل فقدان بروز MHC روی تروفوبلاست‌های جنینی، اعمال سلول‌های Treg و تخلیه موضعی تریپتوفان مورد نیاز برای رشد لنفوسیت به واسطهٔ ایندول آمین ۲ و ۳ دی‌اکسیژناز، می‌باشند.
- حفاظت نوزاد علیه عفونت‌ها تا تقریباً ۶ ماه از طریق آنتی‌بادی‌های IgG مادری انتقال یافته از طریق جفت به گردش خون جنین و همچنین در روده کودکان شیرخوار به وسیله IgA مادری در شیر بلعیده شده مادر ایجاد می‌شود.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Gastrointestinal Immune System

Agace WW, McCoy KD. Regionalized development and maintenance of the intestinal adaptive immune landscape. *Immunity*. 2017;46:532–548.

Ahern PP, Maloy KJ. Understanding immune-microbiota interactions in the intestine. *Immunology*. 2000;159:4–14.

Al Nabhani Z, Eberl G. Imprinting of the immune system by the microbiota early in life. *Mucosal Immunol*. 2020;13:183–189.

Blander JM, Longman RS, Iliev ID, et al. Regulation of inflammation by microbiota interactions with the host. *Nat Immunol*. 2017;18:851–860.

Brown EM, Kenny DJ, Xavier RJ. Gut microbiota regulation of T cells during inflammation and autoimmunity. *Annu Rev Immunol*. 2019;37:599–624.

Burgueno JF, Abreu MT. Epithelial Toll-like receptors and their role in gut homeostasis and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020;17:263–278.

Chewning JH, Weaver CT. Development and survival of Th17 cells within the intestines: the influence of microbiome- and diet-derived signals. *J Immunol*. 2014;193:4769–4777.

Diefenbach A, Gnafakis S, Shomrat O. Innate lymphoid cell-epithelial cell modules sustain intestinal homeostasis. *Immunity*. 2020;52:452–463.

Gensollen T, Iyer SS, Kasper DL, Blumberg RS. How colonization by microbiota in early life shapes the immune system. *Science*. 2016;352:539–544.

Godfrey DI, Koay HF, McCluskey J, Gherardin NA. The biology and functional importance of MAIT cells. *Nat Immunol*. 2019;20:1110–1128.

Habtezion A, Nguyen LP, Hadeiba H, Butcher EC. Leukocyte trafficking to the small intestine and colon. *Gastroenterology*. 2016;150:340–354.

Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*. 2016;535:75–84.

Joeris T, Muller-Luda K, Agace WW, Mowat AM. Diversity and functions of intestinal mononuclear phagocytes. *Mucosal Immunol*. 2017;10:845–864.

Johansson ME, Hansson GC. Immunological aspects of intestinal mucus and mucins. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:639–649.

Kanaya T, Williams IR, Ohno H. Intestinal M cells: tireless samplers of enteric microbiota. *Traffic*. 2020;21:34–44.

Kurashima Y, Kiyono H. Mucosal ecological network of epithelium and immune cells for gut homeostasis and tissue healing. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:119–147.

Muller PA, Matheis F, Mucida D. Gut macrophages: key players in intestinal immunity and tissue physiology. *Curr Opin Immunol*. 2020;62:54–61.

Sun T, Nguyen A, Gommerman JL. Dendritic cell subsets in intestinal immunity and inflammation. *J Immunol*. 2020;204:1075–1083.

Tanoue T, Atarashi K, Honda K. Development and maintenance of intestinal regulatory T cells. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:295–309.

Van Kaer L, Olivares-Villagomez D. Development, homeostasis, and functions of intestinal intraepithelial lymphocytes. *J Immunol*. 2018;200:2235–2244.

Varyani F, Fleming JO, Maizels RM. Helminths in the gastrointestinal tract as modulators of immunity and pathology. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2017;312:G537–G549.

Whibley N, Tucci A, Powrie F. Regulatory T cell adaptation in the intestine and skin. *Nat Immunol*. 2019;20:386–396.

Antibody Production in the Gastrointestinal Immune System

Bunker JJ, Bendelac A. IgA responses to microbiota. *Immunity.* 2018;49:211–224.

Chen K, Magri G, Grasset EK, Cerutti A. Rethinking mucosal antibody responses: IgM, IgG and IgD join IgA. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:427–441.

*Chodirker WB, Tomasi Jr TB. Gamma-globulins: quantitative relationships in human serum and nonvascular fluids. *Science.* 1963;142:1080–1081. (*The foundational discovery in the field of mucosal immunology that IgA is the predominant class of antibody present in a variety of secretions found at mucosal surfaces, including saliva, bile, tears, and intestinal fluid, which led to characterization of secretory IgA.)*

Gutzeit C, Magri G, Cerutti A. Intestinal IgA production and its role in host-microbe interaction. *Immunol Rev.* 2014;260:76–85.

Macpherson AJ, Yilmaz B, Limenitakis JP, Ganal-Vonarburg SC. IgA function in relation to the intestinal microbiota. *Annu Rev Immunol.* 2018;36:359–381.

Respiratory Mucosal Immune System

Chen K, Kolls JK. T cell-mediated host immune defenses in the lung. *Annu Rev Immunol.* 2013;31:605–633.

Hussell T, Bell TJ. Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:81–93.

Silva-Sanchez A, Randall TD. Role of iBALT in respiratory immunity. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2020. 31974759.

Stehle C, Hernandez DC, Romagnani C. Innate lymphoid cells in lung infection and immunity. *Immunol Rev.* 2018;286:102–119.

Skin Immune System

Ali N, Rosenblum MD. Regulatory T cells in skin. *Immunology.* 2017;152:372–381.

Chen YE, Fischbach MA, Belkaid Y. Skin microbiota-host interactions. *Nature.* 2018;553:427–436.

Ho AW, Kupper TS. T cells and the skin: from protective immunity to inflammatory skin disorders. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:490–502.

Klicznik MM, Szenes-Nagy AB, Campbell DJ, Gratz IK. Taking the lead: how keratinocytes orchestrate skin T cell immunity. *Immunol Lett.* 2018;200:43–51.

Malissen B, Tamoutounour S, Henri S. The origins and functions of dendritic cells and macrophages in the skin. *Nat Rev Immunol.* 2014;14:417–428.

Other Specialized Immune Systems

Deshmukh H, Way SS. Immunological basis for recurrent fetal loss and pregnancy complications. *Ann Rev Pathol.* 2019;14:185–210.

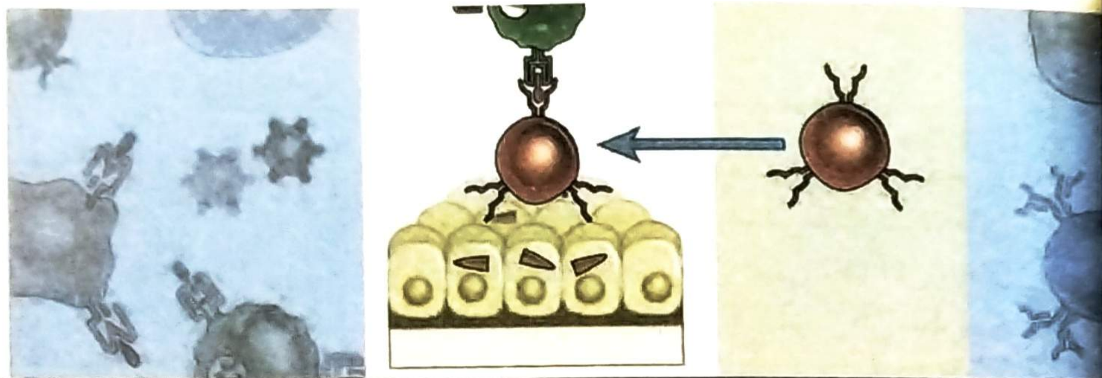
Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO. The movers and shapers in immune privilege of the CNS. *Nat Immunol.* 2017;18:123–131.

Erlebacher A. Mechanisms of T cell tolerance towards the allogeneic fetus. *Nat Rev Immunol.* 2013;13:23–33.

Forrester JV, McMenamin PG, Dando SJ. CNS infection and immune privilege. *Nat Rev Neurosci.* 2018;19:655–671.

PrabhuDas M, Bonney E, Caron K, et al. Immune mechanisms at the maternal-fetal interface: perspectives and challenges. *Nat Immunol.* 2015;16:328–334.

Schumacher A, Sharkey DJ, Robertson SA, Zenclussen AC. Immune cells at the fetomaternal interface: how the microenvironment modulates immune cells to foster fetal development. *J Immunol.* 2018;201:325–334.



فصل ۱۵

تحمل ایمونولوژیک و خودایمنی

تحمل ایمونولوژیک به معنی بی‌پاسخی (unresponsiveness) به یک آنتی‌ژن می‌باشد که بر اثر تماس با آن آنتی‌ژن القاء می‌شود. این اصطلاح از مشاهدات تجربی بر روی حیواناتی که قبلاً تحت شرایط خاص با یک آنتی‌ژن برخورد داشته‌اند منشأ می‌گیرد، این حیوانات در برخورد بعدی با همان آنتی‌ژن، یا به آن پاسخ نمی‌دهند یا دچار تحمل می‌شوند. هنگامی که لنفوسیت‌های اختصاصی با آنتی‌ژن‌ها برخورد می‌کنند، ممکن است فعال شوند و پاسخ‌های ایمنی ایجاد کنند، یا غیرفعال شده و یا حذف شوند که منجر به تحمل می‌گردد. اشکال مختلف از یک آنتی‌ژن ممکن است پاسخ ایمنی یا تحمل را القاء نمایند. یک آنتی‌ژن در هنگام معرفی به لنفوسیت‌های اختصاصی برحسب شرایط مواجهه و حضور یا عدم حضور محرک‌های همزمان نظیر کمک محرک‌ها می‌تواند پاسخ ایمنی یا تحمل را القاء کند. آنتی‌ژن‌های القاءکننده تولرانس را تولروژن (tolerogen) یا آنتی‌ژن‌های تحمل‌زا (tolerogenic antigens) می‌نامند، تا از ایمونوژن‌ها که ایجاد ایمنی می‌کنند، قابل افتراق باشند. تولرانس نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی را **تحمل به خود** (self-tolerance) گویند که اساساً از ویژگی‌های بنیادی سیستم ایمنی طبیعی است و شکست تحمل به خود منجر به واکنش‌هایی بر علیه آنتی‌ژن‌های خودی (اتولوگ) می‌گردد. چنین واکنش‌هایی، **خودایمنی** (autoimmunity) نامیده می‌شوند و بیماری‌هایی که ایجاد می‌کنند، **بیماری‌های خودایمن** (autoimmune diseases) نام دارند. در فصل ۱ مفهوم تشخیص خودی از غیر خودی

(self-non-self discrimination) را بیان کردیم که در واقع به این معنی است که سیستم ایمنی، توانایی شناسایی و پاسخ‌دهی به آنتی‌ژن‌های بیگانه را دارد اما در مورد آنتی‌ژن‌های خودی چنین نیست. مک‌فارلن برنت (Macfarlane Burnet) از اولین کسانی که فرضیه انتخاب کلون را مطرح کرد، در ادامه فرضیه انتخاب کلون خود اضافه کرد که لنفوسیت‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های خودی به منظور جلوگیری از واکنش‌های ایمنی علیه بافت‌های خود فرد حذف می‌شوند. ما اکنون می‌دانیم که علاوه بر حذف لنفوسیت‌های خودواکنشگر، مکانیسم‌های متعددی برای تحمل به خود وجود دارد. روشن‌ساختن این مکانیسم‌ها و اینکه چرا بعضی اوقات شکست می‌خورند، کلید فهم پاتوژنز خودایمنی می‌باشد.

در این فصل، تحمل ایمونولوژیک را عمدتاً در زمینه تحمل به خود و این که چگونه تحمل به خود ممکن است از میان رفته و منجر به خودایمنی شود، مورد بحث قرار می‌دهیم. همچنین تحمل به آنتی‌ژن‌های بیگانه و امکان القای تحمل، را به عنوان یک راهبرد درمانی برای بیماری‌های آلرژیک و خودایمن در نظر می‌گیریم. القاء تولرانس به منظور جلوگیری از رد پیوندهای سلولی و عضوی در **فصل ۱۷** مورد بحث قرار گرفته است.

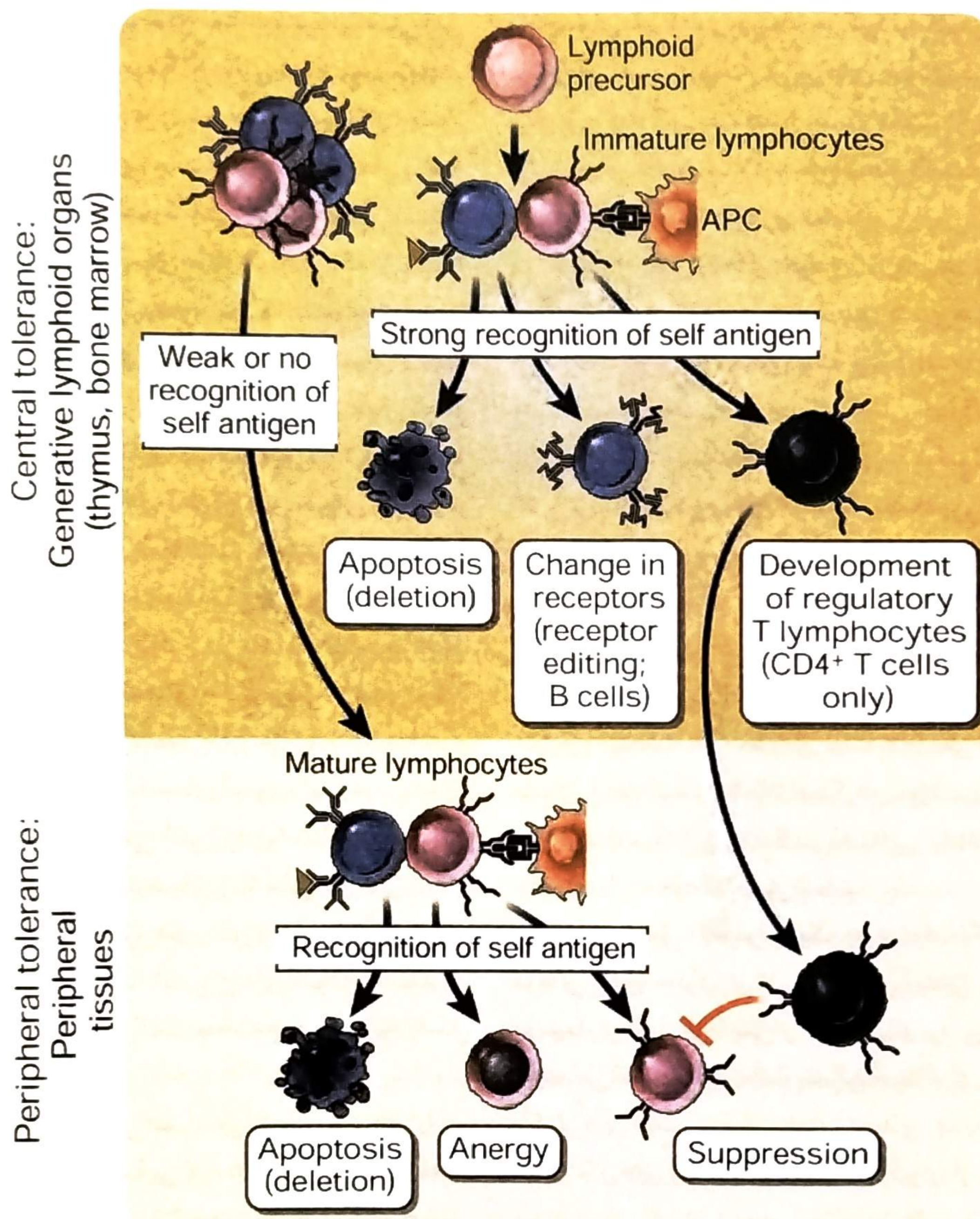
مروری بر تحمل ایمونولوژیک

در جمعیت لنفوسیت‌های B و T، چندین ویژگی برای تحمل وجود دارد. لازم است که اصول کلی را بدانیم قبل از این که مکانیسم‌های اختصاصی تحمل در این لنفوسیت‌ها را بحث کنیم.

مکانیسم‌های تحمل، حذف و غیرفعال شدن لنفوسیت‌هایی است که برای آنتی‌ژن‌های خودی، پذیرنده با میل پیوندی بالا بروز می‌دهند. اساساً تمام افراد قطعات ژنی یکسانی را برای پذیرنده‌های آنتی‌ژنی به ارث می‌برند و همانطور که لنفوسیت‌ها از سلول‌های پیش‌ساز منشأ می‌گیرند، این قطعات ژنی نوترکیبی یافته و در لنفوسیت‌ها بارز می‌شوند. ویژگی‌های پذیرنده‌ها که توسط ژن‌های نوترکیب شده کد می‌شوند، تصادفی بوده و تحت تأثیر آنچه که برای هر فرد، بیگانه یا خودی است قرار نمی‌گیرند (فصل ۸ را ببینید). جای شگفتی نیست که در هر فردی، در طی ایجاد یک گنجینه متنوع و بزرگ، بعضی از سلول‌های B و T در حال تکامل، ممکن است پذیرنده‌هایی را بیان کنند که قادرند مولکول‌های طبیعی (نظیر آنتی‌ژن‌های خودی) را در آن فرد شناسایی کنند. بنابراین این خطر وجود دارد که لنفوسیت‌ها علیه بافت‌ها و سلول‌های فرد، واکنش نشان داده و ایجاد بیماری نمایند. مکانیسم‌های تحمل ایمونولوژیک، از چنین واکنش‌هایی جلوگیری می‌کنند.

تولرانس برای آنتی‌ژن اختصاصی است و بر اثر شناسایی آنتی‌ژن‌ها توسط کلون‌های لنفوسیت‌های اختصاصی ایجاد می‌شود. این مفهوم در تضاد با درمان ایمونوساپرسیو می‌باشد که لنفوسیت‌ها با ویژگی‌های بسیار را تحت تأثیر قرار می‌دهد. پیشرفت کلیدی که برای ایمونولوژیست‌ها امکان مطالعه تولرانس را فراهم نمود، توانایی القای این پدیده در حیواناتی بود که در معرض آنتی‌ژن‌های مشخص تحت شرایط گوناگون قرار می‌گرفتند و سپس ارزیابی بقاء و عملکرد لنفوسیت‌هایی بود که با این آنتی‌ژن‌ها، برخورد کرده بودند. در دهه ۱۹۵۰ پیتر مداوار (Peter Medawar) و همکارانش نشان دادند اگر موش نوزاد از یک نژاد با سلول‌های نژادهای دیگر مواجه شود نسبت به پیوندهای پوستی بعدی از همان نژاد دهنده دچار بی‌پاسخی می‌گردد. مطالعات بعدی نشان داد که تحمل نه تنها می‌تواند نسبت به سلول‌های بیگانه القاء گردد، بلکه هم‌چنین نسبت به پروتئین‌ها و دیگر آنتی‌ژن‌ها نیز قابل القاء می‌باشد. هر آنتی‌ژن می‌تواند بنابر فاکتورهای متعددی مثل قرارگیری در معرض لنفوسیت‌های در حال بلوغ یا شناسایی توسط لنفوسیت‌های اختصاصی در حضور یا عدم حضور پاسخ‌های ایمنی ذاتی، ایمونوژن یا تولروژن باشد. این فاکتورها در ادامهٔ این فصل توصیف می‌شوند.

تحمل به خود، ممکن است در لنفوسیتهای خودواکنشگر نابالغ در اعضای لنفاوی زایا القاء شود (تحمل مرکزی) و یا در لنفوسیت‌های بالغ در جایگاه‌های محیطی رخ دهد (تحمل محیطی) (شکل ۱-۱۵). تحمل مرکزی سبب می‌شود تا گنجینهٔ لنفوسیت‌های بالغ بکر نتوانند به آنتی‌ژن‌های خودی که در اندام‌های لنفاوی زایا (تیموس برای لنفوسیت‌های T و مغز استخوان برای لنفوسیت‌های B که اصطلاحاً اعضای لنفاوی اولیه یا مرکزی هم نامیده می‌شوند) بروز می‌کنند، پاسخ دهند. با این وجود،



شکل ۱-۱۵. تحمل مرکزی و محیطی به آنتی‌ژن‌های خودی. در تولرانس مرکزی لنفوسیت‌های نابالغ اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های خودی ممکن است با این آنتی‌ژن‌ها در اندام‌های لنفاوی زایا (در زمینه القای تولرانس، به عنوان اندام‌های مرکزی شناخته می‌شوند) برخورد کنند و حذف شوند، ویژگی آنها تغییر کند (فقط سلول‌های B) یا (در مورد سلول‌های $CD4^+$ T) تبدیل به لنفوسیت‌های تنظیمی شوند (T تنظیمی). در تولرانس محیطی بعضی از لنفوسیت‌های خودواکنشگر، ممکن است بالغ شده و وارد بافت‌های محیطی شوند و در مواجهه با آنتی‌ژن‌های خودی در این بافت‌ها، ممکن است حذف یا غیرفعال شوند یا توسط سلول‌های T تنظیمی سرکوب شوند (Tregs، تحمل محیطی).

تولرانس مرکزی کامل نیست و برخی از لنفوسیت‌های خودواکنشگر به طور کامل بلوغ می‌یابند و در افراد سالم حضور دارند. بنابراین به منظور پیشگیری از فعال شدن این لنفوسیت‌های بالقوه خطرناک، مکانیسم‌های تولرانس محیطی مورد نیاز می‌باشند.

تحمل مرکزی در طی یک مرحله از بلوغ لنفوسیت‌ها اتفاق می‌افتد که برخورد با آنتی‌ژن در آن مرحله، منجر به مرگ سلول یا جایگزینی پذیرنده

آنتی‌ژنی خودواکنشگر با پذیرنده آنتی‌ژنی غیرخودواکنشگر می‌گردد. از آنجایی که لنفوسیت‌ها در اندام‌های لنفاوی زایا بالغ می‌شوند، سلول‌های نابالغ احتمالاً در این اندام‌ها با آنتی‌ژن مواجه می‌شوند. آنتی‌ژن‌هایی که در این اندام‌ها حضور دارند عموماً آنتی‌ژن‌های خودی هستند. زیرا آنتی‌ژن‌های بیگانه (برای مثال میکروبی) که از محیط خارج وارد می‌شوند، به طور معمول به دام افتاده و به اندام‌های لنفاوی ثانویه مانند گره‌های لنفی، طحال و اعضای لنفاوی مخاطی انتقال می‌یابند و در تیموس یا مغز استخوان تجمع نمی‌یابند. آنتی‌ژن‌هایی که به صورت طبیعی در تیموس و مغز استخوان حضور دارند شامل آنتی‌ژن‌های خودی موجود در همه جا (ubiquitaus) یا کاملاً منتشر هستند که برخی از آنها احتمالاً توسط سلول‌ها در تیموس بیان می‌شوند و برخی دیگر آنتی‌ژن‌های به خون راه یافته می‌باشند. علاوه بر این، بسیاری از آنتی‌ژن‌های محیطی اختصاصی بافت، توسط مکانیسم‌های ویژه‌ای در تیموس بارز می‌شوند که بعداً شرح داده می‌شود. بنابراین در اندام‌های لنفاوی زایا، لنفوسیت‌های نابالغ که به طور اختصاصی آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند، معمولاً سلول‌هایی یا پذیرنده‌های با میل پیوندی بالا و اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های خودی هستند. سرنوشت لنفوسیت‌های نابالغی که آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوندی بالا شناسایی می‌کنند بعداً شرح داده می‌شود (شکل ۱-۱۵).

لنفوسیت‌های بالغی که آنتی‌ژن‌های خودی را در بافت‌های محیطی شناسایی کرده‌اند، در برخورد مجدد با همان آنتی‌ژن یا نمی‌توانند فعال شوند و یا از طریق آپوپتوز می‌میرند. این مکانیسم‌های تولرانس محیطی برای حفظ بی‌پاسخی به آنتی‌ژن‌های خودی که در بافت‌های محیطی بارز می‌شوند و نه در اندام‌های لنفاوی زایا و هم‌چنین برای تحمل به آنتی‌ژن‌هایی که بعد از آنکه لنفوسیت‌های بالغ اختصاصی برای این آنتی‌ژن‌ها به وجود آمدند، بروز می‌کنند مهم می‌باشند.

تولرانس محیطی هم‌چنین توسط سلول‌های T تنظیمی (Treg) که به طور فعال لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن‌های خودی و نیز لنفوسیت‌های اختصاصی سایر آنتی‌ژن‌ها را سرکوب می‌کنند، حفظ می‌گردد. عمل سرکوبگری Treg در اندام‌های لنفاوی ثانویه و بافت‌های غیرلنفاوی صورت می‌گیرد. علاوه بر سرکوب پاسخ‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خودی در بافت‌های محیطی، Tregها همچنین ممکن است از پاسخ علیه آنتی‌ژن‌های مشتق شده از میکروب‌های کومنسال و یا از جنین در زنان باردار، جلوگیری نمایند.

برخی از آنتی‌ژن‌های خودی از سیستم ایمنی جدا مانده‌اند و دیگر آنتی‌ژن‌ها مورد بی‌اعتنایی قرار می‌گیرند. آنتی‌ژن‌ها ممکن است توسط سدهای آناتومیک مانند بیضه‌ها و چشم‌ها از سیستم ایمنی جدا افتاده باشند و بنابراین نتوانند پذیرنده‌های آنتی‌ژنی را درگیر کنند (فصل ۱۴ را ببینید). میکروب‌های کومنسال همچنین ممکن است توسط سدهای فیزیکی، مانند لایه کراتین پوست و لایه مخاطی دستگاه گوارش و دستگاه تنفسی، از ارتباط با سیستم ایمنی بدن جدا شوند. در مدل‌های تجربی، برخی آنتی‌ژن‌های خودی برای شناسایی توسط لنفوسیت‌ها در دسترس می‌باشند اما به دلایل ناشناخته، نمی‌توانند هیچ پاسخی ایجاد کنند و از لحاظ عملکردی مورد بی‌اعتنایی قرار می‌گیرند. اهمیت این پدیده بی‌اعتنایی (ignorance)، در حفظ تحمل به خود مشخص نیست.

القای تحمل ایمونولوژیک به عنوان یک رویکرد درمانی برای جلوگیری از پاسخ‌های ایمنی زیان‌بخش در بیماری‌های خودایمن و آلرژیک و رد پیوند، به کار گرفته می‌شود. القای تحمل ممکن است برای جلوگیری از واکنش‌های ایمنی به فرآورده‌های ژن‌های جدیداً بروز یافته در پروتکل‌های ژن درمانی، برای جلوگیری از واکنش به پروتئین‌های تزریق شده در بیماران مبتلا به نقایص این پروتئین‌ها (مثل بیماران هموفیلی درمان شده با فاکتور VIII) و برای ارتقای پذیرش پیوندهای سلول بنیادی مفید باشد.

راهکارهای تجربی، به ویژه ایجاد موش‌های تغییریافته ژنتیکی مدل‌های ارزشمندی را برای بررسی تحمل به خود فراهم نموده است و بسیاری از دانسته‌های کنونی ما بر اساس مطالعات انجام یافته با چنین مدل‌هایی می‌باشد. علاوه بر این، با شناسایی موتاسیون‌ها و پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی که ممکن است با خودایمنی در موش‌ها و انسان‌ها ارتباط داشته باشند، امکان استنتاج برخی از مکانیسم‌های تحمل به خود فراهم شده است. با این وجود، غالباً مشخص نیست که کدام یک از آنتی‌ژن‌های خودی، سبب القای تحمل مرکزی یا

محیطی می‌شوند (یا مورد بی‌اعتنایی قرار می‌گیرند). مهم‌تر این که، کدام یک از مکانیسم‌های تولرانس در بیماری‌های خودایمن انسانی شایع دچار شکست می‌گردند، هم‌چنان ناشناخته است و این موضوع به عنوان یک چالش اصلی برای درک خودایمنی باقی مانده است.

ما نخست درباره تحمل مرکزی و محیطی، ابتدا در سلول‌های T و سپس در لنفوسیت‌های B بحث می‌کنیم، اما بسیاری از جنبه‌های این فرآیندها در هر دو نوع رده، مشترک هستند.

تحمل لنفوسیت T

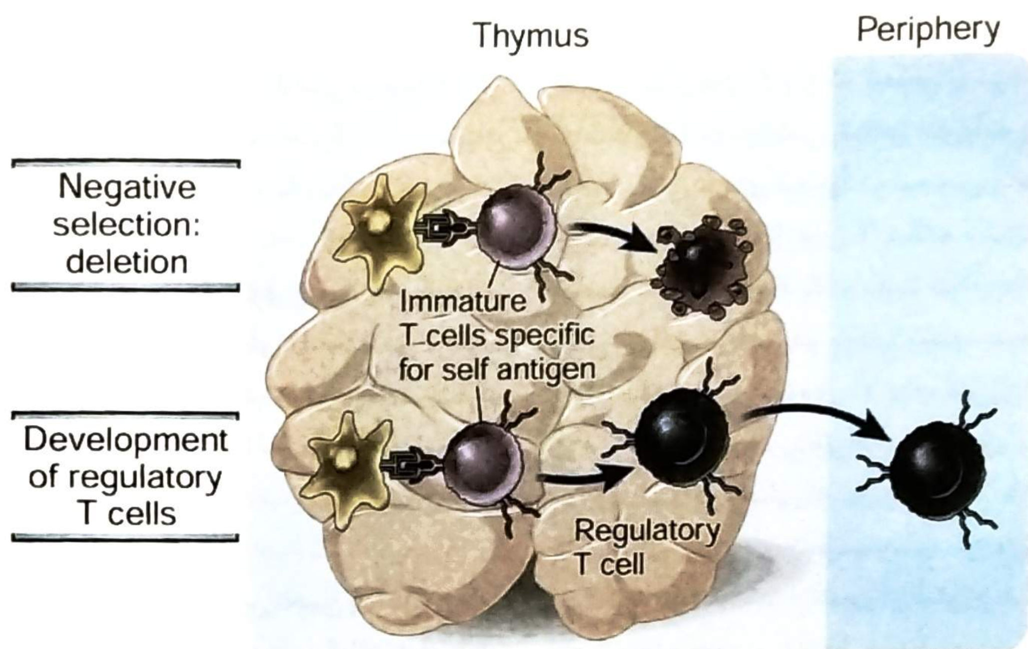
میزان زیادی از دانسته‌های ما پیرامون تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی براساس مطالعات انجام شده در مورد این فرآیند در لنفوسیت‌های T به دست آمده است. این موضوع تا حدی به دلیل این است که ایمونولوژیست‌ها مدل‌های تجربی مناسبی برای مطالعه تحمل در سلول‌های T ایجاد کرده‌اند که آموزنده بوده است. به علاوه، بسیاری از راهکارهای درمانی که به منظور القای تولرانس در پیوندها و آنتی‌ژن‌های خودی توسعه پیدا کرده‌اند، به منظور غیرفعال کردن یا حذف این سلول‌های T گسترش یافته‌اند. این موضوع به دلیل این است که واکنش‌های التهابی پاتولوژیک معمولاً با واسطه سلول‌های T رخ می‌دهد و سلول‌های $CD4^+$ T یاریگر نیز تولید آنتی‌بادی‌های بالقوه مضر توسط سلول‌های B، را تقویت می‌کنند.

تحمّل مرکزی سلول T

بسیاری از سلول‌های T نابالغ، در طی بلوغ خود در تیموس، اگر آنتی‌ژن‌ها را با اویدیتی بالا شناسایی کنند، حذف می‌شوند و بعضی از سلول‌ها از رده $CD4^+$ که زنده می‌مانند، به سلول‌های T تنظیمی تکامل می‌یابند (شکل ۲-۱۵). مرگ سلول‌های T نابالغ به عنوان نتیجهٔ شناسایی آنتی‌ژن در تیموس تحت عنوان **حذف** یا **گزینش منفی** مطرح می‌باشد. این موضوع در فصل ۸ در قسمت بلوغ سلول‌های T مورد بحث قرار گرفته است. این فرآیند هر دو نوع سلول‌های T محدود به MHC کلاس I و کلاس II را تحت تأثیر قرار می‌دهد و بنابراین در ایجاد تحمل در هر دو جمعیت لنفوسیت‌های $CD4^+$ و $CD8^+$ اهمیت دارند.

گزینش منفی تیموسیت‌ها، مسئول این واقعیت است که گنجینهٔ سلول‌های T بالغ که تیموس را ترک می‌کنند و در بافت‌های لنفاوی محیطی تجمع می‌یابند به بسیاری از آنتی‌ژن‌های خودی موجود در تیموس پاسخ نمی‌دهند. گزینش منفی در سلول‌های T دوگانه مثبت در کورتکس تیموس یا سلول‌های T یگانه مثبت تازه ایجاد شده در مدولا اتفاق می‌افتد. در این دو محل، تیموسیت‌های نابالغ با پذیرنده‌های با میل پیوندی بالا برای آنتی‌ژن‌های خودی که با این آنتی‌ژن‌ها برخورد می‌کنند از طریق آپوپتوز از بین می‌روند. دو فاکتور اصلی که تعیین می‌کنند آیا آنتی‌ژن خودی خاصی، گزینش منفی تیموسیت‌های خود واکنش‌گر را القاء می‌کند یا خیر، عبارتند از حضور آن آنتی‌ژن در تیموس، یا به صورت بروز موضعی و یا انتقال توسط خون و نیز میل پیوندی TCRهای تیموسیتی که آنتی‌ژن را شناسایی می‌کنند. بنابراین، سؤالات مهمی که در ارتباط با گزینش منفی مطرح هستند این است که کدام یک از آنتی‌ژن‌های خودی در تیموس حضور دارند و چگونه سلول‌های T نابالغ که این آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند، حذف می‌شوند.

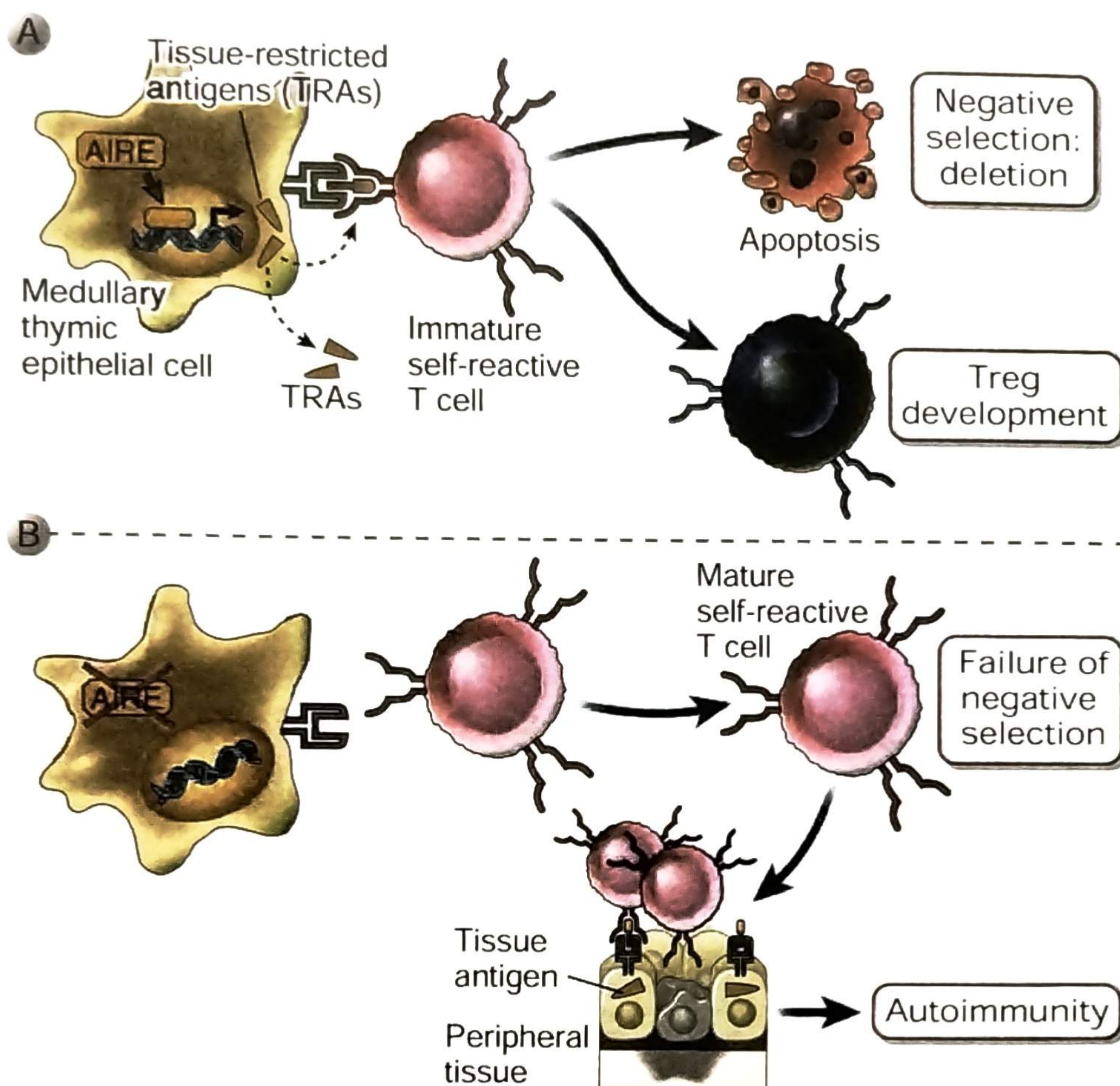
آنتی‌ژن‌هایی که در تیموس حضور دارند شامل بسیاری از پروتئین‌های در گردش خون و پروتئین‌های متصل به سلول می‌باشند که به طور وسیع در بافت‌ها توزیع شده‌اند. تیموس همچنین یک مکانیسم ویژه برای بروز آنتی‌ژن‌های پروتئینی متعددی دارد که در همه جا بیان نمی‌شوند و تنها در بافت‌های محیطی خاصی حضور دارند، به طوری که سلول‌های T نابالغ اختصاصی برای این آنتی‌ژن‌ها می‌توانند از گنجینه سلول‌های T در حال تکامل حذف شوند. این آنتی‌ژن‌های بافتی محیطی در سلول‌های اپی‌تلیال مدولای تیموسی (MTECs)، تحت کنترل پروتئین **تنظیم کننده خودایمنی (Autoimmune regulator: AIRE)** بیان می‌شوند. موتاسیون‌های ژن *AIRE* عامل یک بیماری خودایمن به نام **سندرم پلی‌اندوکرین خودایمن (APS1) (Autoimmune polyendocrine syndrome type 1)** می‌باشد. این گروه از بیماری‌ها، با آسیب به چند اندام اندوکرین به واسطه آنتی‌بادی و لنفوسیت مشخص می‌شوند. این اندام‌ها شامل پاراتیروئید، آدرنال‌ها، جزایر پانکراس و همچنین پوست و دیگر بافت‌ها هستند. یک مدل موشی سندرم APS1، با حذف ژن *AIRE* ایجاد شده است. این



شکل ۲-۱۵. تحمل مرکزی سلول T. شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی توسط سلول‌های T نابالغ در تیموس منجر به مرگ سلول‌ها (گزینش منفی، یا حذف) یا تکامل سلول‌های T تنظیمی (Treg) که به بافت‌های محیطی وارد شده‌اند، می‌شود.

موش‌ها بسیاری از خصوصیات بیماری انسانی را نشان می‌دهند. مطالعات موشی نشان داده‌اند که پروتئین‌های بسیاری که در اعضای محیطی تولید می‌شوند (همانند انسولین پانکراسی)، به وسیله یک مکانیسم وابسته به AIRE، در سلول‌های MTEC نیز به مقدار کم بیان می‌شوند و سلول‌های T نابالغ که این آنتی‌ژن‌ها را شناسایی می‌کنند، در تیموس حذف می‌گردند یا سلول T به سلول Treg تمایز می‌یابد. در غیاب AIRE عملکردی (همانند بیماران APS1 و موش‌های حذف ژن شده AIRE)، این آنتی‌ژن‌ها در تیموس بیان نمی‌شوند و سلول‌های T $CD4^+$ و $CD8^+$ اختصاصی برای این آنتی‌ژن‌ها، از حذف‌شدن می‌گریزند، بالغ می‌شوند، و وارد بافت‌های محیطی می‌شوند، جایی که به بافت‌های هدف بارزکننده این آنتی‌ژن‌ها که بروز آنتی‌ژن در آنها مستقل از AIRE است، حمله می‌کنند (شکل ۳-۱۵). بیماران همچنین طیف متنوعی از اتوآنتی‌بادی‌ها را، احتمالاً به دلیل شکست در حذف سلول‌های T یاریگر اختصاصی آنتی‌ژن‌های خودی، ایجاد می‌کنند. به طور قابل توجهی، برخی از این اتوآنتی‌بادی‌ها علیه اینترلوکین ۱۷ (IL-17)، IL-22 و اینترفرون‌های (IFNs) تیپ I خودی، واکنش نشان داده و آنها را خنثی می‌کنند. نقص در IL-17 (و شاید IL-22)، این بیماران را به ابتلا به کاندیدیازیس جلدی- مخاطی مستعد می‌کند. این یکی از ویژگی‌های شایع APS1 است و نشان‌دهندهٔ نقش ضروری سایتوکاین‌های Th17 در دفاع علیه این عفونت قارچی می‌باشد (**فصل ۱۰** را ببینید). پروتئین AIRE ممکن است به عنوان یک تنظیم کننده نسخه‌برداری عمل کند که بیان آنتی‌ژن‌های بافتی انتخاب شده را در تیموس افزایش می‌دهد. این پروتئین یک جزء از کمپلکس چند پروتئینی است که عمدتاً در MTEC بیان می‌گردد و در transcriptional elongation و تغییر شکل کروماتین دخالت دارد. اینکه چگونه AIRE بروز طیف وسیعی از آنتی‌ژن‌های بافتی و نه دیگر پروتئین‌ها را تحریک می‌کند هم‌چنان ناشناخته مانده است. AIRE در بافت‌های محیطی نیز بیان می‌شود، اما نقش آن در از بین بردن سلول‌های T خودواکنشگر در بافت‌های محیطی، مشخص نشده است.

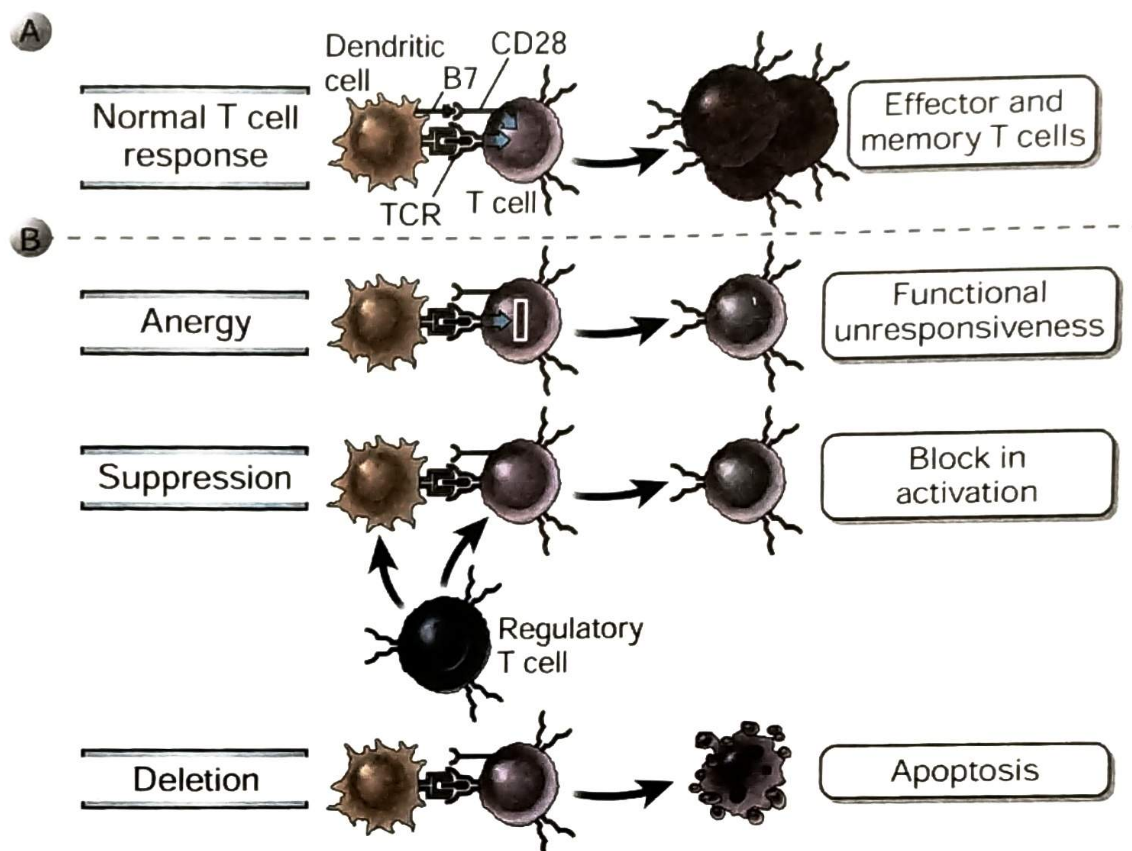
سیگنال‌رسانی پذیرنده سلول T (TCR) با میل پیوندی بالا (high-affinity) در سلول‌های T نابالغ منجر به فعال‌سازی مسیر میتوکندریایی آپوپتوز می‌شود. مکانیسم‌های آپوپتوز بعداً در این فصل هنگام بحث در مورد حذف به عنوان یک مکانیسم تحمل محیطی سلول T، شرح



شکل ۳-۱۵. عملکرد AIRE در حذف سلولهای T در تیموس. A. پروتئین تنظیم کنندهٔ خودایمنی (AIRE) بخشی از یک کمپلکس می‌باشد که بروز آنتی‌ژن‌های محدود به بافت (TRAs) را در سلول‌های اپی‌تلیالی مدولای تیموس (MTEC) تنظیم می‌کند (پروتئین‌های دیگر این کمپلکس تنظیمی رونویسی، در شکل نشان داده نشده است). پپتیدهای مشتق از این آنتی‌ژن‌ها بر سطح MTEC عرضه شده و توسط سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن که نابالغ می‌باشند، شناسایی می‌شود. این امر منجر به حذف سلول‌های T خودواکنشگر می‌گردد. **B.** در غیاب AIRE عملکردی، این سلول‌های T خودواکنشگر نابالغ حذف نمی‌شوند. آنها می‌توانند به سلول‌های T بکری که توانایی فعال‌شدن در اندام‌های لنفاوی ثانویه و تولید سلول‌های T مجری را دارند، بلوغ یابند (در شکل نشان داده نشده است). در ادامه این سلول‌ها به بافت‌هایی که این آنتی‌ژن‌ها را به طور مداوم تولید می‌کنند رفته و منجر به ایجاد آسیب می‌گردند. اگرچه در شکل فقط سلول‌های $CD4^+$ T نشان داده شده‌اند، AIRE حذف سلول‌های $CD8^+$ T را نیز کنترل می‌کند.

داده می‌شوند. واضح است که لنفوسیت‌های نابالغ و بالغ، سیگنال‌های پذیرنده آنتی‌ژنی را به صورت متفاوت تفسیر می‌کنند، به این صورت که لنفوسیت‌های نابالغ می‌میرند و لنفوسیت‌های بالغ فعال می‌شوند. اساس بیوشیمیایی این تفاوت شناخته نشده است.

برخی سلول‌های $CD4^+$ T خود واکنشگر در اثر برخورد با آنتی‌ژن‌های خودی در تیموس، حذف نمی‌شوند بلکه به جای آن به لنفوسیت‌های T تنظیمی اختصاصی برای این آنتی‌ژن‌ها تمایز می‌یابند (شکل ۲-۱۵). سلول‌های تنظیمی تیموس را ترک می‌کنند تا پاسخ‌ها را در برابر آنتی‌ژن‌های خودی محیطی مهار سازند. اما اینکه، چه عاملی مرگ سلولی و یا ایجاد سلول T تنظیمی



شکل ۴-۱۵. مکانیسم‌های تحمل محیطی سلول T. سیگنال‌هایی که در پاسخ‌های ایمنی طبیعی دخالت دارند **(A)** و سه مکانیسم اصلی تحمل محیطی سلول T **(B)** نمایش داده شده‌اند.

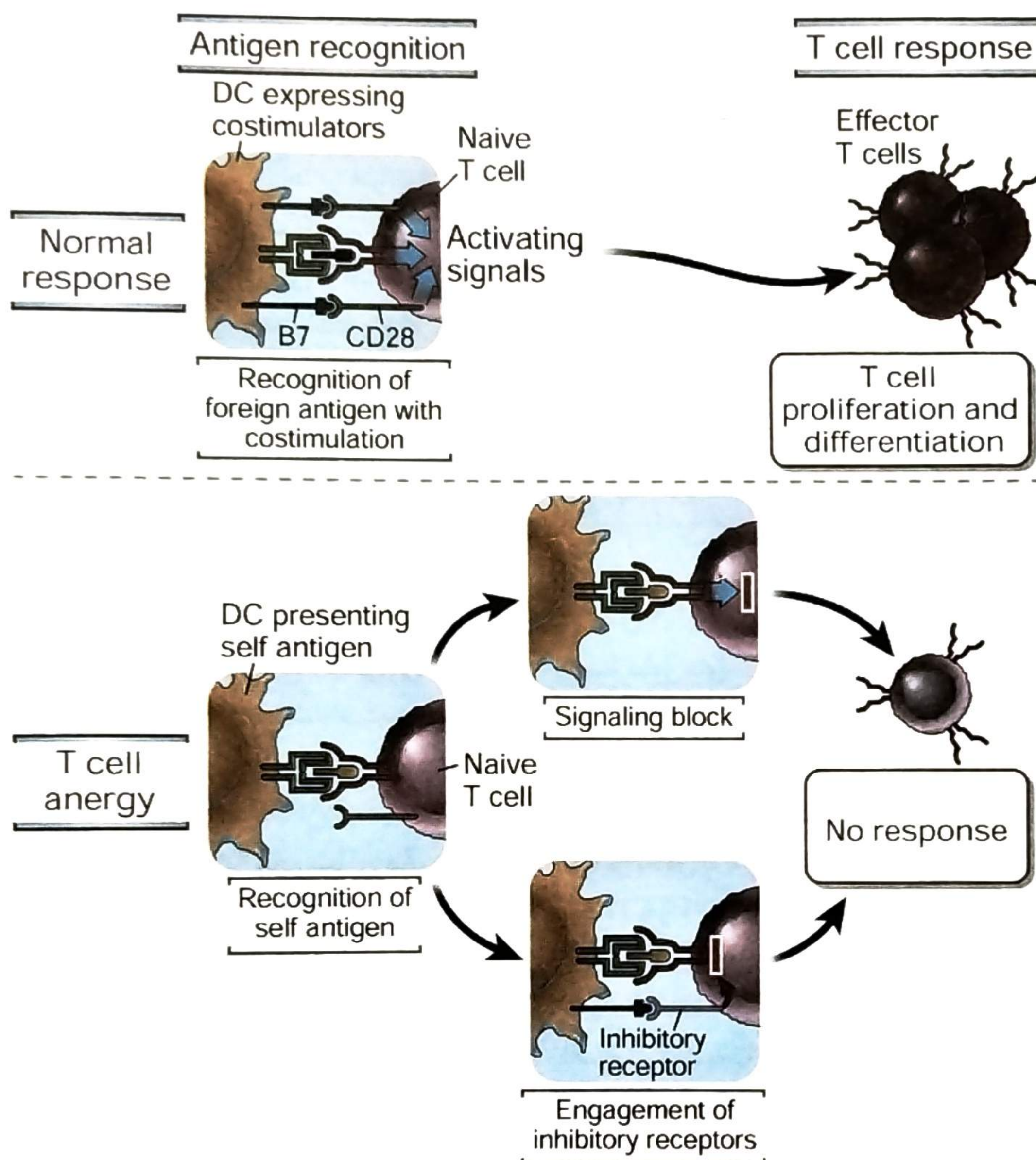
را تعیین می‌کند، شناخته نشده است. فاکتورهای احتمالی شامل میل پیوندی شناسایی آنتی‌ژن، نوع سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APCs) که آنتی‌ژن را عرضه می‌کنند و حضور سایتوکاین‌های خاص در ناحیه تیموس می‌باشند. ما خصوصیات و عملکردهای سلول‌های T تنظیمی را بعداً در زمینه تحمل محیطی توصیف خواهیم کرد زیرا این سلول‌ها پاسخ‌های ایمنی را در محیط سرکوب می‌کنند.

تحمل محیطی سلول T

مکانیسم‌های تولرانس محیطی، آنرژی (بی‌پاسخی عملکردی)، سرکوب توسط سلول‌های T تنظیمی و حذف (مرگ سلولی) می‌باشند (شکل ۴-۱۵). این مکانیسم‌ها، مسئولیت تولرانس سلول‌های T به آنتی‌ژن‌های خودی اختصاصی بافت، به ویژه آنهایی را که در تیموس به مقدار فراوان وجود ندارند، عهده‌دار می‌باشند. ما نمی‌دانیم که آیا تحمل به آنتی‌ژن‌های مختلف خودی، توسط یک مکانیسم یا مکانیسم دیگری حفظ می‌شود و آیا همه این مکانیسم‌ها با همکاری یکدیگر در جلوگیری از خودایمنی عمل می‌کنند. همین مکانیسم‌ها، ممکن است بی‌پاسخی به انواع تحمل‌زای آنتی‌ژن‌های بیگانه را که در شرایط تولروژن به سیستم ایمنی عرضه می‌شوند، نیز القاء نمایند.

آنرژی (بی‌پاسخی عملکردی)

برخورد سلول‌های $TCD4^+$ بالغ با یک آنتی‌ژن، در غیاب کمک‌محرک‌ها یا ایمنی ذاتی، ممکن است این سلول‌ها را در پاسخ به آن آنتی‌ژن، ناتوان کند. در این فرآیند که *آنرژی* نامیده می‌شود، سلول‌های خود واکنشگر از بین نمی‌روند بلکه به آن آنتی‌ژن بی‌پاسخ می‌شوند. ما قبلاً گفتیم که فعال‌شدن کامل سلول‌های T به شناسایی آنتی‌ژن توسط TCR (که سیگنال اول را مهیا می‌کند) و شناسایی کمک‌محرک‌ها به ویژه B7-1 و B7-2 توسط CD28 (سیگنال دوم) نیاز دارد (فصل ۹ را ببینید). سیگنال ۱



شکل ۵-۱۵. مکانیسم‌های آنرژی سلول T. پاسخ‌های سلول T هنگامی که سلول‌ها یک آنتی‌ژن عرضه شده توسط یک سلول حرفه‌ای عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APC) را شناسایی می‌کنند و پذیرنده‌های فعال‌کننده روی سلول‌های T (همانند CD28)، کمک محرک‌های روی APC ها (مثل B7) را شناسایی می‌کنند، القاء می‌شوند. اگر سلول T یک آنتی‌ژن خودی را بدون تحریک کمکی شناسایی کند، سلول T به آنتی‌ژن بی‌پاسخ می‌شود زیرا یک توقف در سیگنال‌رسانی از کمپلکس پذیرنده سلول T (TCR) ایجاد می‌شود و یا پذیرنده‌های مهاری مثل cytotoxic T lymphocyte antigen 4 (CTLA-4) و programmed cell death protein-1 (PD-1) اشغال می‌شوند. توقف سیگنال‌رسانی ممکن است نتیجه فراخوانی فسفاتازها به کمپلکس TCR یا فعال‌سازی لیگازهای یوبیکوئیتین باشد که پروتئین‌های سیگنال‌رسان را تخریب می‌کنند. سلول T زنده باقی می‌ماند اما توانایی پاسخ به آنتی‌ژن‌های خودی را ندارد (DC: سلول دندریتیک).

طولانی‌مدت (یعنی شناسایی آنتی‌ژن) به تنهایی ممکن است منجر به آنرژی شود. این احتمال وجود دارد که آنتی‌ژن‌های خودی در غیاب ایمنی ذاتی و کمک محرک‌های قوی به طور مداوم به سلول‌های T اختصاصی، عرضه شوند.

آنرژی القاء شده توسط آنتی‌ژن، در تعدادی از مدل‌های تجربی نشان داده شده است که شامل مطالعات بر روی کلون‌های سلول T در برخورد با آنتی‌ژن‌ها در محیط خارج بدن (که اساس تعریف اولیه از آنرژی است) و آزمایش‌هایی

که در آنها آنتی‌ژن‌ها بدون ادجوانت به موش‌ها تجویز شده‌اند، می‌باشد. دیگر مطالعات، از موش‌های ترانس‌ژنیکی استفاده کرده‌اند که آنتی‌ژن‌های پروتئینی خاص را در طول زندگی بروز می‌دهند و این آنتی‌ژن‌ها در غیاب التهاب و پاسخ‌های ایمنی ذاتی، که به صورت طبیعی در مواجهه با میکروب‌ها وجود دارند، توسط سلول‌های T شناخته می‌شوند. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد در انسان آنرژی نیز یک مکانیسم ایجاد تحمل نسبت به بعضی آنتی‌ژن‌های خودی می‌باشد. سلول‌های آنرژیک برای روزها یا هفته‌ها در حالت خاموش باقی می‌مانند و سپس می‌میرند.

مکانیسم‌های متعددی احتمالاً در القاء و حفظ این شرایط آنرژیک دخیل هستند (شکل ۵-۱۵):

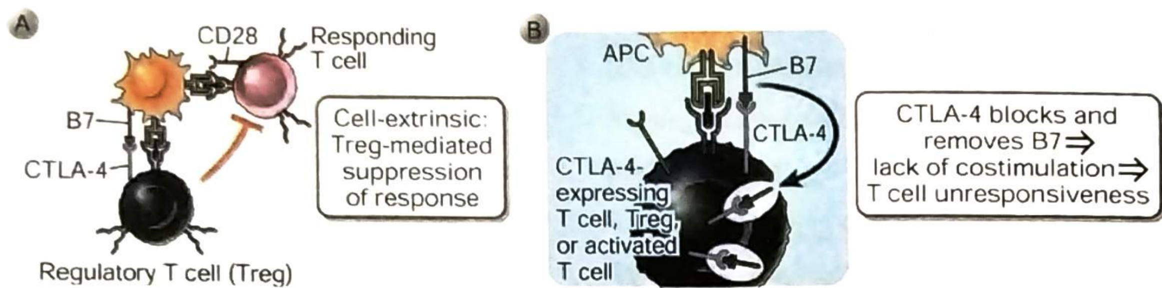
- ***انتقال سیگنال القاء شده توسط TCR در سلول‌های آنرژیک دچار وقفه می‌گردد.*** مکانیسم‌های این وقفه انتقال سیگنال، کاملاً شناخته نشده است. در مدل‌های تجربی مختلف، این پدیده به بروز کاهش یافته TCR (احتمالاً به دلیل افزایش تخریب آن؛ قسمت‌های بعدی را ببینید) و بکارگیری مولکول‌های مهاری نظیر تیروزین فسفاتازها در کمپلکس TCR، نسبت داده می‌شود.
- ***شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی در غیاب کمک محرک، ممکن است لیگازهای یوبیکوئیتین (ubiquitin ligase) سلولی را فعال کند که می‌توانند پروتئین‌های همراه با TCR را یوبیکوئیتینه کرده و آنها را برای تخریب پروتئولیتیک در پروتئازوم یا لیزوزوم، هدف قرار دهند.*** نتیجه قطعی این فرایند، از دست‌دادن این مولکول‌های سیگنال‌رسان و نقص در فعال‌شدن سلول T می‌باشد (شکل ۲۲-۷ را ببینید). یک لیگاز یوبیکوئیتین که در سلول‌های T مهم است، CBL-b می‌باشد (**فصل ۷** را ببینید). موش‌هایی که در آنها ژن کدکننده CBL-b حذف شده است تکثیر خودبخودی (spontaneous) سلول‌های T و تظاهرات خودایمنی را نشان می‌دهند که مطرح‌کننده این موضوع است که این آنزیم، در حفظ بی‌پاسخی سلول‌های T به آنتی‌ژن‌های خودی، نقش دارد. مشخص نیست که چرا شناسایی آنتی‌ژن خودی که معمولاً بدون تحریک کمکی قوی صورت می‌گیرد، این لیگازهای یوبیکوئیتین را فعال می‌سازد، در حالی که، آنتی‌ژن‌های بیگانه که با تحریک کمکی شناسایی می‌شوند بسیار کمتر یا اصلاً این عمل را انجام نمی‌دهند.
- ***هنگامی که سلول‌های T، آنتی‌ژن‌های خودی را در غیاب پاسخ‌های ایمنی ذاتی شناسایی می‌کنند، ممکن است پذیرنده‌های مهاری از خانواده CD28 را به کار گیرند که عملکردشان پایان دادن پاسخ‌های سلول T است.*** عملکردهای پذیرنده‌های مهاری سلول‌های T که به خوبی شناخته شده‌اند در بخش بعدی شرح داده خواهند شد.

تنظیم پاسخ‌های سلول T توسط پذیرنده‌های مهاری

در فصل ۹، این مفهوم کلی را که پیامد شناسایی آنتی‌ژن توسط سلول‌های T با تعادل میان درگیرشدن پذیرنده‌های فعال کننده و مهاری در زمان شناسایی آنتی‌ژن توسط TCR تعیین می‌شود، معرفی نمودیم. اگرچه بسیاری از پذیرنده‌های مهاری توصیف شده‌اند، دو پذیرنده‌ای که نقش فیزیولوژیک آنها در تحمل به خود به خوبی شناخته شده است، عبارتند از CTLA4 و PD-1. این پذیرنده‌ها، در تقابل با کمک محرک‌ها، به عنوان **کمک مهار کننده‌ها (coinhibitors)** نامیده شده‌اند. مطالعات در زمینهٔ پذیرنده‌های مهاری باعث افزایش درک ما از مکانیسم‌های تولرانس شده و نیز رویکردهای درمانی جدیدی را به منظور دستکاری پاسخ‌های ایمنی فراهم نموده است.

CTLA4

CTLA4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4، نامگذاری به دلیل نحوهٔ کشف آن) عضوی از خانواده پذیرنده CD28 می‌باشد (شکل ۵-۹) و همانند پذیرنده فعال‌کننده CD28، به مولکول‌های B7 متصل می‌شود. اهمیت CTLA-4 در القای تحمل با این یافته ثابت شد که در موش‌های حذف ژن شده (knockout) فاقد CTLA-4 و افراد دارای موتاسیون‌های از دست رفتن عملکرد (loss-of-function) در ژن CTLA4 (در زیر با جزئیات بیشتر بحث شده است)، ضایعات التهابی حاوی سلول‌های T فعال و ماکروفاژ گسترش می‌یابند که می‌تواند اندام‌های متعددی را تحت تأثیر قرار دهد. این نتایج نشان می‌دهد که نقص در این

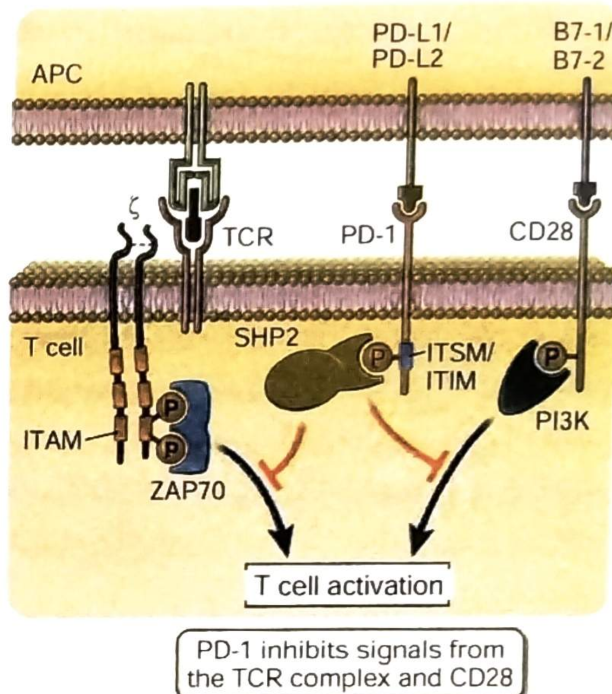


شکل ۶-۱۵. مکانیسم‌های عملکرد CTLA4. **A.** CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) بارز شده بر سطح سلول‌های T تنظیمی (Treg) یا سلول‌های T فعال شده، می‌تواند از فعال‌شدن سلول‌های T پاسخ دهنده به همان سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن (APCها)، جلوگیری نماید (از راه دور). **B.** CTLA-4 موجود بر سطح سلول‌های T تنظیمی یا سلول‌های T فعال شده، به مولکول‌های B7 بر سطح APCها متصل می‌شود و این مولکول‌ها را از سطح APCها حذف می‌کند، که باعث می‌شود کمک‌محرک‌های B7 از دسترس CD28 خارج شوند و در نتیجه فعال‌شدن سلول T متوقف شود. این عملکرد CTLA-4 می‌تواند زمانی که میزان B7 پایین است و CTLA-4 قادر به رقابت با پذیرنده با میل پیوندی پایین CD28 است، پاسخ‌های ایمنی را به بهترین شکل سرکوب نماید.

مکانیسم کنترلی، شکست تحمل به خود را به دنبال دارد. پلی‌مورفیسم‌های ژن CTLA-4 همچنین با بسیاری از بیماری‌های خودایمن در انسان، شامل دیابت نوع ۱ و بیماری گریوز (Graves) در ارتباط هستند.

CTLA4 به عنوان مهارکنندهٔ رقابتی CD28 عمل می‌کنند و باعث کاهش در دسترس قرارگرفتن B7 برای پذیرنده‌های CD28 می‌شود (شکل ۶-۱۵). CTLA-4 یک مکانیسم عملکرد غیرمعمول دارد. به طور ذاتی و به میزان زیاد بر روی سلول‌های Treg و به صورت گذرا بر روی سلول‌های T که اخیراً فعال شده‌اند بیان می‌شود، و از فعال‌شدن سلول‌های T پاسخ‌دهنده، جلوگیری می‌کند. به عبارت دیگر، CTLA-4 بر روی یک سلول T (Treg)، می‌تواند پاسخ سایر سلول‌های T را مهار کند. به خاطر بیاورید که CD28 و CTLA4 لیگاندهای مشترکی شامل B7-1 (CD80) و B7-2 (CD86) را شناسایی می‌کنند، (شکل ۵-۹ را ببینید). میل اتصالی CTLA4 به B7 ۱۰ تا ۲۰ برابر بیشتر از CD28 است. دم سیتوپلاسمی CTLA4 ظاهراً هیچ‌گونه عملکرد سیگنال‌رسانی ندارد. به جای آن دارای موتیفی است که آن را به کلاترین (Clathrin)، پروتئین دخیل در اندوسیتوز با واسطهٔ رسپتور، متصل می‌کند. به همین دلیل CTLA4 یک پذیرنده اندوسیتیک است که به مولکول‌های B7 روی سلول‌های APC متصل می‌شود و آنها را برداشته و به داخل فرو می‌برد، پروسه‌ای که ترانس‌اندوسیتوز (transendocytosis) نامیده شده است (که در آن یک سلول پروتئین سلول دیگر را اندوسیتوز می‌کند). بنابراین زمانی که CTLA4 بر روی سلول‌های Treg و یا سلول‌های T فعال‌شده بیان می‌شود، با CD28 رقابت کرده و مقدار B7 موجود روی APCها را کاهش می‌دهد لذا تحریک کمکی آنها از طریق CD28 کاهش می‌یابد. این مهار رقابتی خصوصاً زمانی اهمیت دارد که سطح B7 روی سلول‌های APC کم است (نظیر زمانی که سلول‌های APC در حال استراحت آنتی‌ژن‌های خودی را عرضه می‌کنند). زمانی که سطح B7 افزایش می‌یابد، برای مثال پس از برخورد با میکروب، پذیرنده‌های CD28 با میل پیوندی کم، نسبتاً بیشتر درگیر می‌شوند. از آنجایی که CTLA4 باعث محدودیت فعال‌سازی اولیه وابسته به کمک محرک در سلول‌های T در اندام‌های لنفاوی ثانویه می‌گردد، موتاسیون یا بلوکه کردن این پذیرنده منجر به نقص شدید تنظیمی پاسخ‌های ایمنی به همراه تورم غدد لنفاوی، لنفوپرولیفراسیون و التهاب چند اندام می‌گردد.

موتاسیون‌های حتی یک آلل CTLA-4، باعث التهاب سیستمیک همراه با لنفوپرولیفراسیون شدید در چندین اندام می‌شود. تصور می‌شود که haploinsufficiency به اندازه کافی میزان بروز CTLA-4 را کاهش می‌دهد، به طوری که نمی‌تواند به طور مؤثری با CD28 رقابت کند. جهش‌های مؤثر بر پروتئینی به نام LRBA که در اندوسیتوز و بازیافت



شکل ۷-۱۵. مکانیسم‌های عملکرد PD-1. درگیرشدن PD-1 (programmed cell death protein-1) بر سطح سلول‌های T با لیگاندهای آن، غالباً PD-L1، یک فسفاتاز مرتبط با پذیرنده به نام SHP2 را به یک ITIM یا ITSM در دم سیتوپلاسمی PD-1 فراخوانی می‌کند. در ادامه، این فسفاتاز فسفات‌ها را از پروتئین‌های دیگری برداشت کرده و سیگنال‌های وابسته به کیناز را از CD28 و کمپلکس TCR، مهار می‌کند. توجه داشته باشید که فقط برخی از سیگنال‌های کمپلکس TCR و CD28 در شکل نشان داده شده است.

CTLA-4 نقش دارد، باعث ایجاد یک بیماری التهابی سیستمیک مشابه می‌شود، که بر نقش حیاتی تبادل CTLA-4 در عملکرد مهاری آن، تأکید بیشتری می‌کند. از آنجایی که این بیماری‌ها ناشی از افزایش بیش از حد تحریک کمکی به واسطه B7-CD28 و خود ناشی از شکست رقابت با واسطه CTLA-4 می‌باشد، با بلوکه کردن مولکول‌های B7 با داروی CTLA-4-Ig، می‌توان آنها را درمان کرد (شکل ۷-۹ را ببینید).

درک این موضوع که CTLA-4 به عنوان یک نقطه کنترلی (check-point) در پاسخ‌های ایمنی عمل می‌کند و یا آنها را محدود می‌کند، این ایده را مطرح می‌سازد که با کاهش مهار، می‌توان فعال شدن لنفوسیت‌ها را تقویت نمود. بلوکه کردن CTLA-4 با آنتی‌بادی‌ها منجر به افزایش پاسخ‌های ایمنی علیه تومور می‌گردد، این روند به عنوان بلوکه کردن نقطه کنترلی شناخته شده است (فصل ۱۸ را ببینید). هم‌اکنون آنتی‌بادی ضد CTLA-4 جهت درمان ملانوماهای پیشرفته و دیگر سرطان‌ها مورد تأیید می‌باشد. قابل پیش‌بینی است که بسیاری از بیماران درمان شده علایمی از خودایمنی و التهاب در اندام‌های مختلف را نشان دهند.

PD-1

پذیرنده مهاری دیگر از خانواده CD28، PD-1 است (programmed cell death protein 1)، علت نامگذاری آن، این است که در ابتدا تصور می‌شد در مرگ برنامه‌ریزی شده سلول درگیر باشد اما در حال حاضر مشخص شده نقشی در آپوپتوز سلول‌های T ندارد). PD-1، دو لیگاند را شناسایی می‌کند که PD-L1 و PD-L2 نام دارند. PD-L1 بر سطح APCها و بسیاری از سلول‌های بافتی دیگر، بارز می‌شود و PD-L2 عمدتاً بر سطح APC های مشتق شده از مغز استخوان بروز می‌کند. پذیرنده PD-1 روی سلول‌های T فعال شده با آنتی‌ژن بیان می‌شود. درگیرشدن PD-1 توسط هر یک از لیگاندهایش منجر به فسفریلاسیون یک موتیف مهاری ITIM (immunoreceptor tyrosine-basded inhibitory motif) و یک موتیف تعویض (ITSM) در دم سیتوپلاسمی می‌شود (**فصل ۷** را ببینید). این موتیف‌ها به فسفاتاز SHP2 متصل می‌شوند، که در ادامه فسفات‌ها را از سوبستراهای مختلفی حذف می‌کنند (**شکل ۷-۱۵**). بنابراین، PD-1 سیگنال‌رسانی وابسته به کینازها را خنثی کرده و سیگنال‌رسانی مجموعهٔ پذیرنده TCR و CD28 و سایر پذیرنده‌های کمک تحریکی را مهار می‌کند لذا به غیرفعال شدن سلول‌های T می‌انجامد. خودایمنی در موش‌های حذف ژن شده PD-1، از موش‌های حذف ژن شده CTLA-4 خفیف‌تر است. بیان PD-1 بر روی سلول‌های T در اثر تحریک آنتی‌ژنی افزایش می‌یابد لذا این پدیده برای کنترل پاسخ‌ها در موارد برخورد طولانی مدت با آنتی‌ژن شامل آنتی‌ژن‌های خودی، تومورها و عفونت‌های مزمن اهمیت دارد. بلوکه کردن نقطه کنترلی با آنتی‌بادی‌های ضد PD-1 و ضد PD-L1 جهت درمان طیف وسیعی از سرطان‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد، اما همچنین با گسترش واکنش‌های خودایمن در ارتباط هستند (فصل ۱۸ را ببینید).

اگرچه CTLA-4 و PD-1 هر دو نقاط کنترلی در پاسخ‌های ایمنی ایجاد می‌کنند، اما عملکردهای آنها ممکن است مکمل یکدیگر بوده و یکسان نباشند. به عنوان نمونه، PD-1 در خاتمه دادن به پاسخ‌های سلول‌های T مجری به ویژه سلول‌های $CD8^+$ در بافت‌های محیطی دارای اهمیت می‌باشد؛ در حالی که CTLA-4 (همان‌طور که پیشتر بحث شد) فعال‌شدن اولیه سلول‌های T در اعضای لنفاوی ثانویه را محدود می‌کند. همچنین عملکرد اصلی CTLA-4، جلوگیری از پاسخ به آنتی‌ژن‌های خودی است ولی PD-1 ممکن است به منظور محدودکردن واکنش‌های بیش از حد در برابر میکروب‌ها، به خصوص ویروس‌ها و نیز کاهش ایمونوپاتولوژی مرتبط با این عفونت‌ها تکامل یافته باشد. برخی از تفاوت‌های اصلی آنها در جدول ۱-۱۵ اشاره شده است.

چندین پذیرنده مهاری دیگر شناسایی شده است که بعضی از آنها متعلق به خانواده پذیرنده TNF می‌باشند و بقیه جزء خانواده T cell immunoglobulin and mucin(TIM) محسوب می‌گردند. اهمیت و نقش‌های بیولوژیک این پذیرنده‌ها به خوبی مکانیسم‌های عملکرد و اعمال CTLA-4 و PD-1، شناخته نشده است. تمایل بسیاری جهت تعیین نقش این پذیرنده‌ها در تنظیم پاسخ‌های ایمنی و همچنین مورد هدف قرار دادن این مولکول‌ها از نظر جنبه‌های درمانی به ویژه جهت ایمونوتراپی سرطان وجود دارد (**فصل ۱۸** را ببینید).

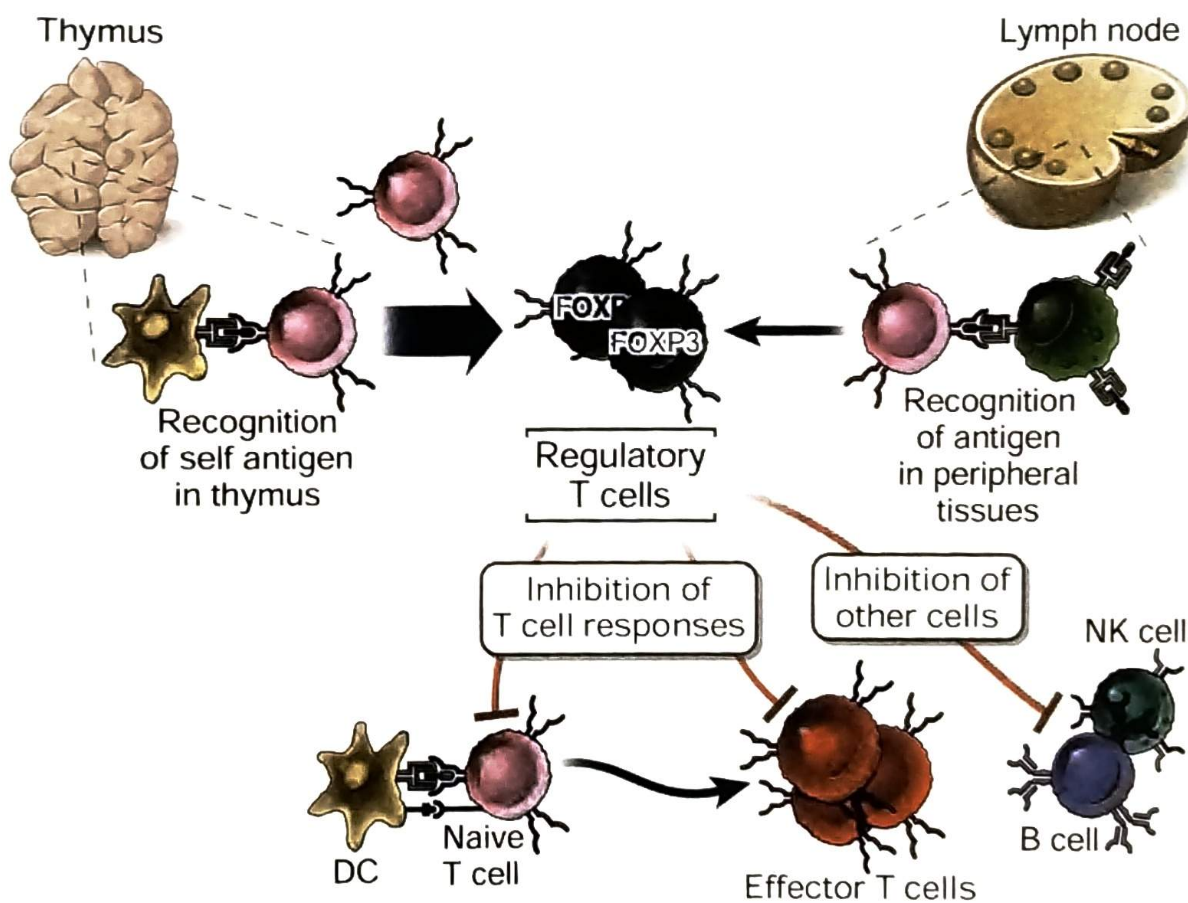
سرکوب از طریق سلول‌های T تنظیمی

این مفهوم که برخی لنفوسیت‌ها می‌توانند پاسخ‌های سایر لنفوسیت‌ها را کنترل کنند، سال‌ها پیش مطرح شده بود و پس از آن با نشان‌دادن جمعیت‌های لنفوسیت‌های T که در مطالعات آزمایشگاهی پاسخ‌های ایمنی را سرکوب می‌کردند، دنبال شد. این یافته‌های اولیه تمایل زیادی به موضوع ایجاد کرد و سلول‌های T سرکوبگر (suppressor T cells) یکی از موضوعات غالب تحقیقات ایمونولوژی در سال‌های ۱۹۸۰ شدند. به هر حال، این زمینه سابقهٔ تقریباً پرماجرایی داشته است، اصولاً به این دلیل که تلاش‌ها برای تعریف جمعیت‌های سلول‌های سرکوبگر و مکانیسم‌های فعالیت آنها بسیار ناموفق بوده‌اند. در سال‌های ۱۹۹۰، با راهکارهای بهتر برای توصیف، خالص‌سازی و آنالیز جمعیت‌های لنفوسیت‌های T که پاسخ‌های ایمنی را مهار می‌کنند، این ایده تولدی دوباره یافت. این سلول‌ها لنفوسیت‌های T تنظیمی (Treg) نام گرفتند.

لنفوسیت‌های T تنظیمی، یک زیرگروه از سلول‌های $TCD4^+$ هستند که عملکرد اصلی آنها، سرکوب پاسخ‌های ایمنی می‌باشد (شکل ۸-۱۵). سلول‌های T تنظیمی $CD4^+$، سطح بالایی از زنجیره α پذیرنده IL-2 (CD25) و یک فاکتور نسخه‌برداری که FOXP3 نام دارد، را بیان می‌کنند. FOXP3 عضو خانواده سرچنگالی (forkhead) از فاکتورهای نسخه‌برداری است و برای تکامل و عملکرد بیشتر سلول‌های T تنظیمی ضروری است. نقش ضروری Tregهای $FOXP3^+$ در حفظ تحمل به خود و جلوگیری از خودایمنی، توسط تجزیه و تحلیل بیماری‌های ارثی اثبات شده است. یک بیماری خودایمن نادر سیستمیک در انسان به نام سندرم IPEX (پلی‌اندوکرینوپاتی انتروپاتی وابسته به X با اختلال در سیستم ایمنی [immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked]) به دلیل موتاسیون‌های از دست رفتن عملکرد (loss-of-function) در ژن *FOXP3* ایجاد می‌شود، که باعث نقص در سلول‌های T تنظیمی می‌گردد. این بیماری یک بیمای کشنده است، مگر اینکه کودکان پیوند سلول‌های بنیادی خونساز را دریافت کنند، که در این حالت بازسازی سلول‌های Treg طبیعی اتفاق می‌افتد. موش‌هایی که موتاسیون در ژن *foxp3* به صورت خودبخودی یا تجربی در آنها القاء شده است، مبتلا به یک بیماری خودایمن چند سیستمی مشابه می‌شوند که با فقدان سلول‌های T تنظیمی $CD25^+$ همراه است، و می‌توان با وارد کردن سلول‌های T تنظیمی طبیعی از این بیماری جلوگیری کرد. این مشاهدات، اهمیت سلول‌های T تنظیمی را برای حفظ تحمل به خود اثبات می‌کند. موج بزرگ علاقه‌مندی اخیر به سلول‌های T تنظیمی به دلیل افزایش شناخت نقش‌های فیزیولوژیک، همچنین احتمال این که نقایص در این سلول‌ها می‌توانند منجر به بیماری‌های خودایمن متنوع شوند و از سوی دیگر، می‌توان از تجویز یا گسترش سلول‌های T تنظیمی برای درمان بیماری‌های التهابی استفاده کرد، به وجود آمده است.

جدول ۱-۱۵. فعالیت و عملکرد CTLA-4 و PD-1

جایگاه	CTLA-4	PD-1
اصلی عملکرد	اندام‌های لنفاوی ثانویه	بافت‌های محیطی
مرحله‌ای از پاسخ ایمنی که مهار می‌شود	القاء (فعال شدن اولیه)	فاز عملکردی
نوع سلولی که مهار می‌شود	$CD8^+ \leq CD4^+$	$CD8^+ > CD4^+$
بروز سلولی عمده	Treg، سلول‌های T فعال شده	سلول‌های T فعال شده
سیگنال اصلی مهار شده	مهارکنندهٔ رقابتی کمک محرک CD28 (با اتصال به B7 با افینیتی بالا و حذف B7 از APCها)	مهارکنندهٔ سیگنال‌رسانی CD28 و TCR: مهار سیگنال‌های وابسته به کیناز از CD28 و TCR با فراخوانی SHP2
نقش فیزیولوژیک اصلی (فرض شده)	جلوگیری از پاسخ‌های خودایمن به آنتی‌ژن‌های خودی	جلوگیری از پاسخ‌های بیش از حد (پاتولوژیک) به میکروب‌ها (به ویژه ویروس‌ها) و تعدادی از آنتی‌ژن‌های خودی

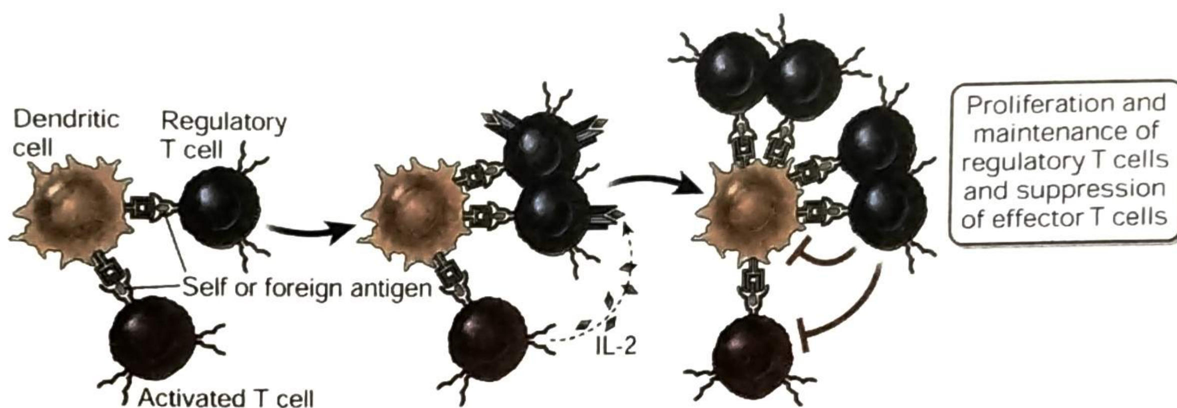


شکل ۸-۱۵. سلول‌های T تنظیمی. سلول‌های T تنظیمی با شناخت آنتی‌ژن خودی در تیموس (گاهی سلول‌های تنظیمی طبیعی نامیده می‌شوند) و (شاید در حدی کمتر) با شناخت آنتی‌ژن در اعضای لنفاوی محیطی (سلول‌های تنظیمی آداپتیو یا القاءشده نامیده می‌شوند) ایجاد می‌گردند. تکامل و بقای این سلول‌های T تنظیمی به اینترلوکین ۲ و فاکتور نسخه‌برداری FOXP3 نیاز دارد. در بافت‌های محیطی، سلول‌های T تنظیمی، فعال‌شدن و عملکردهای اجرایی سایر لنفوسیت‌های بالقوه پاتوژنیک و خودواکنشگر را سرکوب می‌کنند.

مارکرهای فنوتیپی و ناهمگونی سلول‌های T تنظیمی
اگرچه جمعیت‌های متعدد سلول T با فعالیت سرکوبگری توصیف شده‌اند، سلول‌هایی که نقش تنظیم‌کننده آنها بهتر ثابت شده است، سلول‌های $CD4^+$ FOXP3+ $CD25^{high}$ می‌باشند. FOXP3 و CD25 برای تولید، بقا و عملکرد این سلول‌ها ضروری است. این سلول‌ها معمولاً مقدار کمی از پذیرنده‌های IL-7 (CD127) را بارز می‌کنند و همانطور که از این الگوی بروز پذیرنده انتظار می‌رود، آنها از IL-2 و نه IL-7 به عنوان عامل رشد و بقای خود استفاده می‌کنند. سلول‌های T تنظیمی $FOXP3^+$ به طور معمول میزان بالای CTLA-4 را بارز می‌کنند که برای عملکرد آنها نیز ضروری است. دمتیلاسیون لوکوس ژنی *FOXP3* و دیگر لوکوس‌های ژنی که در این سلول‌ها بیان می‌شوند، باعث حفظ و نگه داشتن یک فنوتیپ پایدار برای سلول‌های T تنظیمی می‌شود و امروزه از این تغییرات اپی‌ژنتیک جهت شناسایی سلول‌های T تنظیمی در تحقیقات پایه و بالینی استفاده می‌شود. سلول‌های T تنظیمی $FOXP3^+$ براساس مکانی که تکامل پیدا می‌کنند، به دو گروه تیموسی و یا محیطی طبقه‌بندی می‌شوند (در ادامه در مورد آن بحث شده است). همچنین ممکن است زیررده‌هایی از سلول‌های T تنظیمی وجود داشته باشد که با توجه به سابقه برخورد با آنتی‌ژن (بکر، فعال‌شده و خاطره) و یا محل سکونت بافتی (لنفوئیدی و غیرلنفوئیدی) از یکدیگر متمایز شوند. سلول‌های T تنظیمی که در بافت‌های محیطی همچون روده‌ها، ریه‌ها، پوست و چربی قرار دارند، ممکن است عملکردهایی داشته باشند که مختص هر بافت باشد (بعداً اشاره خواهد شد). سلول‌های Treg در فولیکول‌های اندام‌های لنفاوی ثانویه، یعنی جایی که ممکن است پاسخ‌های آنتی‌بادی را مهار کنند، شرح داده شده‌اند. در انواع متفاوت پاسخ‌های ایمنی، ممکن است بیان پذیرنده‌های کموکاینی مشابه سلول‌های T مجری، در سلول‌های T تنظیمی القا شود. این روشی است که سلول‌های Treg در بافت‌های حاوی سلول‌های مجری، مستقر می‌شوند، و Tregها را قادر می‌سازد که واکنش‌های ایمنی متنوع را در بافت‌ها کنترل نمایند.

تولید و حفظ سلول‌های T تنظیمی
سلول‌های T تنظیمی به طور کلی با شناخت آنتی‌ژن خودی در تیموس و همچنین شناخت آنتی‌ژن‌های خودی و بیگانه در اندام‌های لنفاوی محیطی تولید می‌شوند. در تیموس، تکامل سلول‌های T تنظیمی یکی از سرنوشت‌های سلول‌های T است که به دودمان CD4 متعهد شده‌اند و آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌کنند. در بافت‌های محیطی، شناخت آنتی‌ژن در غیاب پاسخ‌های ایمنی ذاتی قوی موجب تولید سلول‌های تنظیمی از لنفوسیت‌های $CD4^+$ T بکر می‌شود و همچنین سلول‌های T تنظیمی می توانند پس از واکنش‌های التهابی نیز تکامل یابند. به نظر می‌رسد که اکثر سلول‌های T تنظیمی در بافت‌های لنفاوی در بروز آنتی‌ژن خودی، از تیموس مشتق شده‌اند. اگرچه مارکرهای متعددی برای تمایز بین Tregهای تیموسی و محیطی پیشنهاد شده است، اما هنوز مشخص نیست که این مارکرها می توانند جهت افتراق دو زیر رده در اندام‌های لنفاوی و یا خون در موش و انسان مورد استفاده قرار بگیرند یا خیر.

تولید، بقا و صلاحیت عملکردی سلول‌های T تنظیمی وابسته به سایتوکاین IL-2 می‌باشد. بیماران مبتلا به موتاسیون‌های هموزیگوت در زنجیره α یا β پذیرنده IL-2، دچار خودایمنی سیستمیک شده و سلول‌های T تنظیمی عملکردی کمی دارند. موش‌هایی که در آنها ژن IL-2 یا زنجیرهٔ α یا β از پذیرندهٔ IL-2، حذف شده است، نیز نوعی خودایمنی پیدا می‌کنند که با بیماری التهابی روده (IBD)، آنمی همولیتیک خودایمن و اتوآنتی‌بادی‌های متعدد (شامل آنتی‌بادی‌های ضد اریتروسیت و آنتی‌بادی‌های ضد DNA) تظاهر می‌یابد. این موش‌ها کاهش قابل توجهی در تعداد سلول‌های T تنظیمی $FOXP3^+$ $CD25^+$ نشان می‌دهند و بیماری آنها می‌تواند با تزریق این سلول‌ها اصلاح شود. IL-2 در تیموس تمایز سلول‌های T را به زیررده تنظیمی افزایش می‌دهد و برای حفظ این جمعیت سلولی در بافت‌های محیطی مورد نیاز است. به علت این که سلول‌های T تنظیمی $FOXP3^+$، IL-2 تولید نمی‌کنند، این فاکتور رشد توسط سلول‌های T معمولی در پاسخ به آنتی‌ژن‌های خودی یا بیگانه تأمین می‌شود (شکل ۹–۱۵). IL-2، فاکتور نسخه‌برداری STAT5 را فعال می‌کند که بروز FOXP3 و سایر ژن‌های دخیل در عملکرد سلول‌های T تنظیمی را افزایش می‌دهد. این نتایج مبنای کارآزمایی‌های بالینی در دست اجرا می‌باشد که توانایی IL-2 را در افزایش سلول‌های



شکل ۹–۱۵. نقش IL-2 در حفظ سلول‌های T تنظیمی. تولید سایتوکاین اینترلوکین ۲ (IL-2) توسط سلول‌های T معمولی پاسخ‌دهنده به آنتی‌ژن‌های خودی یا بیگانه بر سلول‌های T تنظیمی، (Treg) شناسایی کنندهٔ آنتی‌ژن بر سطح سلول‌های عرضه کننده آنتی‌ژن اثر کرده و عملکرد و بقای سلول‌های Treg را ارتقاء می‌بخشد که منجر به توانمند ساختن آنها در کنترل پاسخ‌های سلول‌های T معمولی می‌شود.

T تنظیمی در انسان و برای کنترل بیماری پیوند علیه میزبان، التهاب خودایمن و رد پیوند، مورد آزمایش قرار می‌دهد.

به منظور تولید برخی از سلول‌های T تنظیمی سایتوکاین TGF-β مورد نیاز می‌باشد. کشت سلول‌های T بکر با آنتی‌بادی‌های فعال‌کننده ضد TCR به همراه TGF-β (و IL-2 که پیشتر بحث شد)، می‌تواند تکامل سلول‌های تنظیمی را در شرایط خارج از بدن (in vitro) القاء نماید. در موش‌ها، حذف TGF-β یا بلوکه کردن سیگنال‌های TGF-β در سلول‌های T منجر به بیماری التهابی سیستمیکی می‌شود که به علت فعال‌شدن بدون کنترل لکوسیت ایجاد می‌گردد. TGF-β، بروز FOXP3 را تحریک می‌کند، و این می‌تواند نقش اصلی آن در تکامل سلول Treg باشد.

جمعیت‌های خاص یا زیررده‌هایی از سلول‌های دندریتیک ممکن است به صورت ویژه برای تحریک تکامل سلول‌های T تنظیمی در بافت‌های محیطی مهم باشند. شواهدی وجود دارد که سلول‌های دندریتیکی که در معرض رتینوئیک اسید (یک آنالوگ ویتامین A) قرار گرفته‌اند، القاءکننده‌های سلول‌های T تنظیمی، مخصوصاً در بافت‌های لنفوئید مخاطی محسوب می‌شوند (فصل ۱۴ را ببینید).

مکانیسم‌های عمل سلول‌های T تنظیمی

به نظر می‌رسد سلول‌های T تنظیمی پاسخ‌های ایمنی را در چند مرحله، از القای فعال‌شدن سلول T بکر در اندام‌های لنفاوی تا مراحل اجرایی این پاسخ‌ها در بافت‌ها، سرکوب می‌کنند. آنها پاسخ‌های سلول T را عمدتاً به وسیله مهار توانایی تحریکی سلول‌های دندریتیک (DCها) و همچنین با سرکوب کردن فعالسازی سلول T، کنترل می‌نمایند. سلول‌های T تنظیمی هم‌چنین ممکن است فعال شدن سلول B را سرکوب نمایند و موجب مهار تکثیر و تمایز سلول‌های NK شوند. اگرچه مکانیسم‌های متعددی از سرکوب مطرح شده‌اند، در ادامه مکانیسم‌هایی که با اطلاعات موجود بهتر تأیید شده‌اند، بررسی شده‌اند.

- ***مهار تحریک کمکی، به واسطه CTLA-4.*** CTLA-4 سطح سلول‌های تنظیمی با مولکول‌های B7 بر روی سلول‌های APC متصل شده و با حذف این مولکول‌ها، B7 در دسترس جهت تحریک کمکی به واسطه CD28 را کاهش می‌دهند (شکل ۶–۱۵ را ببینید).
- ***تولید سایتوکاین‌های سرکوبگر سیستم ایمنی IL-10 و TGF-β.*** این سایتوکاین‌ها در ادامه بحث شده‌اند.
- ***مصرف IL-2.*** به علت بروز زیاد پذیرندهٔ IL-2، این سلول‌ها IL-2 را جذب نموده و باعث محرومیت دیگر جمعیت‌های سلولی از این فاکتور رشد می‌گردند که در نهایت منجر به کاهش تکثیر و تمایز دیگر سلول‌های وابسته به IL-2 می‌شود.

هنوز قطعی نشده است که آیا همه سلول‌های تنظیمی با تمامی این مکانیسم‌ها عمل می‌کنند یا این که زیر

جمعیت‌هایی وجود دارند که از مکانیسم‌های مختلفی برای کنترل پاسخ‌های ایمنی استفاده می‌نمایند. در واقع، شواهدی وجود دارد که در انسان‌ها، دو جمعیت مختلف سلول‌های T تنظیمی وجود دارند که با بروز FOXP3 یا تولید IL-10 از هم متمایز می‌شوند، اما این جداسازی ممکن نیست مطلق باشد.

سایتوکاین‌های مهارکننده تولید شده توسط سلول‌های T تنظیمی

TGF-β و IL-10 هم در تولید و هم در عملکردهای سلول‌های T تنظیمی دخیل هستند. این سایتوکاین‌ها علاوه بر سلول‌های T تنظیمی توسط انواع بسیاری از سلول‌های دیگر تولید می‌شوند و روی آنها، علاوه بر سلول‌های T تنظیمی تأثیر می‌گذارند. در اینجا خصوصیات و اعمال این سایتوکاین‌ها مورد بحث قرار می‌گیرند.

TGF-β (Transforming Growth Factor-β) (فاکتور رشد تغییر شکل دهنده β). TGF-β به عنوان یک پروتئین تولید شده توسط تومور که بقای سلول‌های سرطانی را در in vitro افزایش می‌داد، کشف شد. در واقع خانواده‌ای از مولکول‌ها هستند که در ارتباط بسیار نزدیک با یکدیگرند و توسط ژن‌های مجزایی کد می‌شوند و عموماً TGF-β1، TGF-β2 و TGF-β3 نامیده می‌شوند. سلول‌های سیستم ایمنی اساساً TGF-β1 را می‌سازند. TGF-β1 توسط سلول‌های T تنظیمی $CD4^+$، ماکروفاژهای فعال شده و بسیاری از دیگر انواع سلول‌ها ساخته می‌شود. پردازش TGF-β، پذیرنده TGF-β، و سیگنال‌رسانی پایین‌دست این پذیرنده‌ها، در **فصل ۷** شرح داده شده است.

TGF-β نقش‌های متنوع و مهم متعددی در سیستم ایمنی دارد:

- ***TGF-β، تکثیر و اعمال اجرایی سلول‌های T و فعال‌شدن ماکروفاژها را مهار می‌کند.*** TGF-β، فعال‌شدن کلاسیک ماکروفاژ را مهار می‌کند اما یکی از سایتوکاین‌هایی است که توسط ماکروفاژهای فعال شده توسط مسیرهای فرعی (alternative) ترشح می‌شود (**فصل ۱۰** را ببینید). TGF-β همچنین فعال‌شدن سایر سلول‌ها همانند نوتروفیل‌ها و سلول‌های اندوتلیال را سرکوب می‌کند. با این اعمال مهاری، TGF-β، پاسخ‌های التهابی و ایمنی را کنترل می‌کند.
- ***TGF-β تمایز زیر رده‌های سلول‌های T با عملکردهای مجزا را تنظیم می‌کند.*** همانطور که قبلاً بحث شد، TGF-β تکامل سلول‌های T تنظیمی $FOXP3^+$ محیطی را تحریک می‌کند، که این امر در in vitro به خوبی نشان داده شده است. همراه با سایتوکاین‌های تولید شده در جریان پاسخ‌های ایمنی ذاتی همانند IL-1 و IL-6، TGF-B تکامل زیر رده Th17 از سلول‌های $CD4^+$ T را با استفاده از توانایی خود در القاء فاکتور نسخه‌برداری RORγt افزایش می‌دهد (فصل ۱۰ را ببینید). توانایی TGF-β برای سرکوب پاسخ‌های التهابی و ایمنی، تا حدی از طریق تولید سلول‌های T تنظیمی و همچنین از راه افزایش تکامل سلول‌های پیش التهابی Th17 در حضور سایر سایتوکاین‌ها می‌باشد که نمونه جالبی از این موضوع است که چگونه یک سایتوکاین واحد می‌تواند عملکردهای متنوع و گاه مخالف یکدیگر با توجه به زمینه‌ای که در آن تولید می‌شود، داشته باشد. TGF-β همچنین می‌تواند تکامل زیر رده‌های Th1 و Th2 را مهار سازد.
- ***TGF-β تولید آنتی‌بادی‌های ایمونوگلبولین A (IgA) را با القای سلول‌های B برای تعویض ایزوتیپ تحریک می‌کند.*** IgA مهم‌ترین ایزوتیپ آنتی‌بادی می‌باشد که در ایمنی مخاطی مورد نیاز است (فصل ۱۴ را ببینید).
- ***TGF-β، ترمیم بافتی را پس از فرونشستن واکنش‌های ایمنی و التهابی موضعی پیش می‌برد.*** این عملکرد عمدتاً با توانایی TGF-β برای تحریک ساخت کلاژن و تولید آنزیم تغییر دهنده ماتریکس توسط ماکروفاژها و فیبروبلاست‌ها و افزایش آنژیوژنز (رگ‌زایی) انجام می‌شود. این سایتوکاین ممکن است یک نقش پاتولوژیک در بیماری‌هایی که فیبروز در آنها یک جزء مهم است، مثل فیبروز ریوی و اسکلروز سیستمیک، داشته باشد.

اینترلوکین ۱۰ (IL-10). IL-10 یک مهارکننده

ماکروفاژهای فعال شده و DCها است و بنابراین در کنترل واکنش‌های ایمنی ذاتی و ایمنی با واسطه سلول دخیل است. این سایتوکاین یک عضو از خانواده سایتوکاین‌های هترودایمریک است که شامل IL-22، و دیگر سایتوکاین‌ها می‌باشند. پذیرنده IL-10 به خانواده پذیرنده‌های سایتوکاینی نوع II (مشابه پذیرنده برای IFNها) تعلق دارد و شامل دو زنجیره می‌باشد که با کینازهای خانواده جانوس JAK1 و TYK2 همراه می‌شود و STAT3 را فعال می‌کنند. IL-10 توسط بسیاری از جمعیت‌های سلول‌های ایمنی نظیر ماکروفاژهای فعال شده و DCها، سلول‌های Treg و سلول‌های Th1 و Th2 تولید می‌شود. از آنجا که این سایتوکاین توسط DCها و ماکروفاژها تولید می‌شود و آنها را مهار می‌کند، به عنوان یک تنظیم کننده با بازخورد (فیدبک) منفی (negative feedback regulator) عمل می‌کند. IL-10 همچنین توسط بعضی از لنفوسیت‌های B که سلول‌های B تنظیمی نامیده می‌شوند و عملکرد سرکوب‌کنندگی سیستم ایمنی آنها نشان داده شده است، تولید می‌شود.

اثرات بیولوژیک IL-10 از توانایی آن در مهار بسیاری از عملکردهای ماکروفاژهای فعال شده و DCها حاصل می‌شود.

- ***IL-10 تولید IL-12 را توسط DCها و ماکروفاژهای فعال شده مهار می‌کند.*** از آنجا که IL-12 یک محرک اصلی برای ترشح IFN-γ است که نقش مهمی در واکنش‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو با واسطه سلول در برابر میکروب‌های داخل سلولی دارد، IL-10 تمامی این چنین واکنش‌هایی را سرکوب می‌کند. در واقع، IL-10 در ابتدا به عنوان یک سایتوکاین که تولید IFN-γ را مهار می‌کرد، شناخته شد.
- ***IL-10 بروز کمک محرک‌ها و مولکول های MHC کلاس II را بر روی DCها و ماکروفاژها مهار می‌کند.*** به دلیل این اعمال، IL-10 فعال‌شدن سلول T را مهار می‌کند و واکنش‌های ایمنی وابسته به سلول را پایان می‌دهد.

نوزادانی که به صورت هموزیگوت موتاسیون از دست رفتن عملکرد (loss-of-function) در ژن *IL-10* یا در ژن پذیرندهٔ IL-10 دارند، توسعه کولیت شدید قبل از سن یک سالگی را نشان می‌دهند. موش‌های حذف ژن شده فاقد IL-10، در تمام سلول‌ها و یا فقط در سلول‌های T تنظیمی نیز مبتلا به کولیت می‌شوند که احتمالاً به علت فعال‌شدن غیرقابل کنترل لنفوسیت‌ها و ماکروفاژهای واکنش دهنده به میکروب‌های روده‌ای می‌باشد. براساس این یافته‌ها، تصور بر این است که این سایتوکاین به طور ویژه برای کنترل واکنش‌های التهابی در بافت‌های مخاطی، مخصوصاً دستگاه گوارش مهم است (فصل ۱۴ را ببینید).

ویروس اپشتین ـ بار (Epstein-Barr virus) حاوی یک ژن هومولوگ با IL-10 انسانی است و IL-10 ویروسی فعالیت‌های مشابهی با سایتوکاین طبیعی دارد. این مسئله این احتمال جالب را مطرح می‌کند که به دست آوردن ژن مشابه IL-10 در حین تکامل ویروس، به آن این توانایی را داده است که ایمنی میزبان را مهار کند و بنابراین امتیاز بقاء در میزبان آلوده به عفونت را داشته باشد.

نقش سلول‌های T تنظیمی در تحمل خودی و خودایمنی

روشن‌شدن اساس ژنتیکی سندرم IPEX و بیماری مشابه آن در موش‌ها، که توسط موتاسیون‌هایی در ژن ***Foxp3*** ایجاد شده‌اند (که قبلاً توضیح داده شد)، شواهد قانع‌کننده‌ای برای اهمیت سلول‌های T تنظیمی در حفظ تحمل به خود و هومئوستاز سیستم ایمنی می‌باشند. تلاش‌های متعددی انجام شده‌اند تا نقایص، تکاملی یا عملکردی سلول‌های T تنظیمی را در بیماری‌های خودایمن بسیار شایع و بیماری‌های التهابی در انسان‌ها، همانند IBD، دیابت نوع I و مولتیپل اسکلروزیس (MS) و همچنین اختلالات آلرژیک شناسایی کنند. نقایص در سلول‌های Treg یا مقاومت سلول‌های مجری به سرکوب توسط سلول‌های Treg، احتمالاً در پاتوژنز این بیماری‌ها دخیل است. با این حال، تعیین نقش دقیق نقایص سلول Treg در این بیماری‌های شایع دشوار است، این امر تا حدی به این دلیل است که تعیین و شمارش سلول‌های Treg عملکردی در انسان، چالش برانگیز است.

همچنین این امکان بالقوه برای افزایش سلول‌های تنظیمی در کشت و تزریق مجدد آنها به بیماران برای کنترل پاسخ‌های ایمنی پاتولوژیک وجود دارد. انتقال سلول‌های T

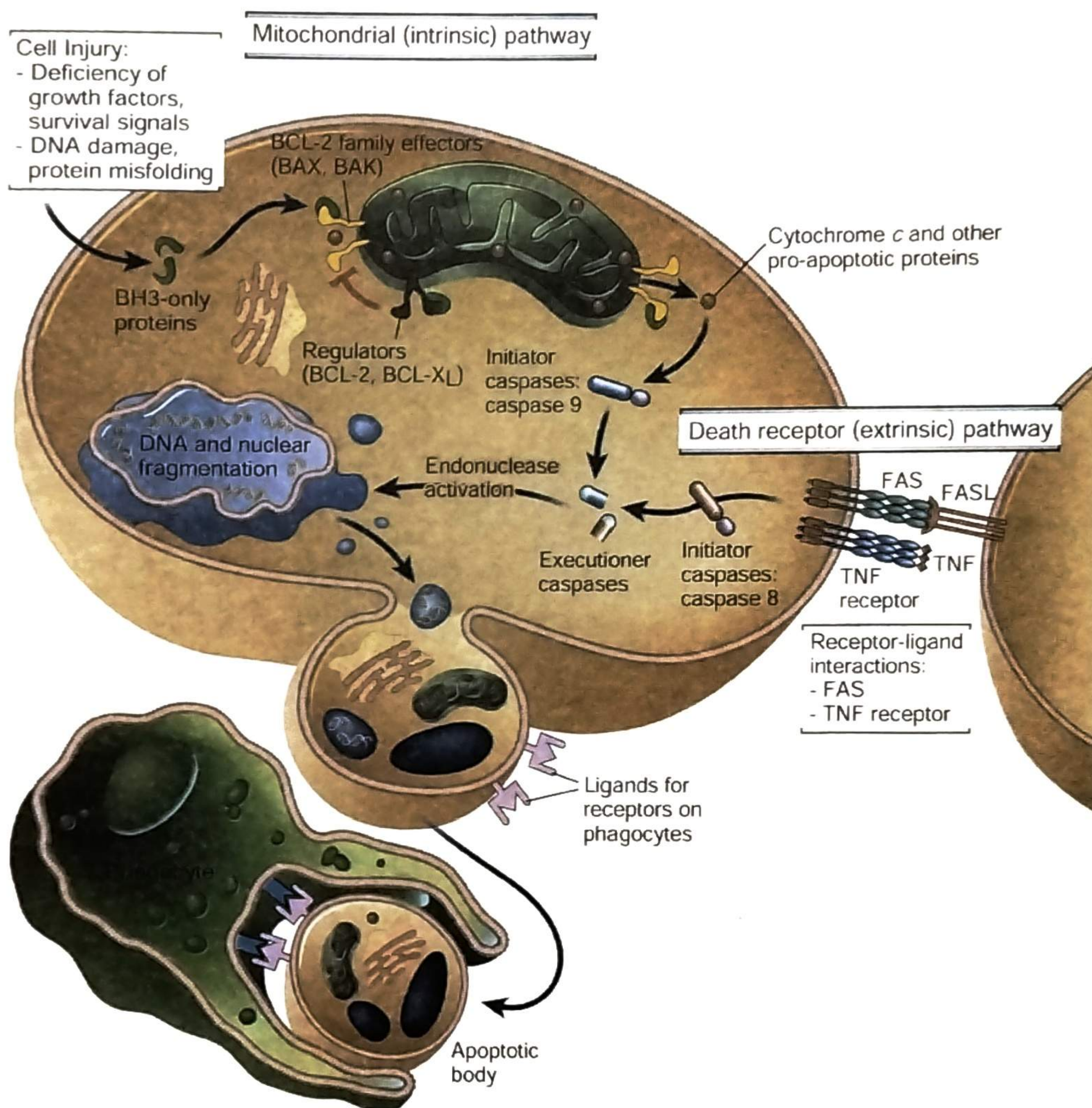
تنظیمی جهت درمان رد پیوند، بیماری پیوند علیه میزبان و اختلالات خودایمن و دیگر اختلالات التهابی در کارآزمایی‌های بالینی در حال انجام می‌باشد. به علاوه، کارآزمایی‌های بالینی جهت گسترش این سلول‌ها در بیماران، از طریق تجویز سایتوکاین IL-2 در دوزها یا فرم‌هایی که به صورت ترجیحی به CD25 متصل شوند و در نتیجه Tregها را فعال کنند، در جریان است.

علاوه بر اهمیت سلول‌های Treg در کنترل خودایمنی، نشان داده شده که Tregها نقش‌های متعدد دیگری نیز دارند. زیررده‌های Treg با شاخصه‌های نسخه‌برداری به خصوص در بافت‌های متعددی حضور دارند و نقش‌های دیگری را به اجرا می‌گذارند که برای آن بافت‌ها سودمند باشد. Tregهای مقیم در پوست، عضله و اندام‌های دیگر نظیر ریه باعث تقویت ترمیم بافت و تکثیر و تمایز سلول‌های بنیادی می‌شوند، لذا به بازگشت انسجام بافتی پس از پایان یافتن واکنش‌های التهابی کمک می‌کنند. Tregهای بافت چربی متابولیسم چربی را کنترل می‌کند. Tregها همچنین برای حفظ تحمل جنینی و جلوگیری از رد جنین ضروری هستند و در جلوگیری از پاسخ‌های التهابی علیه میکروب‌های کومنسال نقش دارند **(فصل ۱۴ را ببینید)**.

حذف سلول‌های T توسط مرگ سلولی آپوپتیک

لنفوسیت‌های T که آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوندی بالا، شناسایی می‌کنند یا آنهایی که دائماً توسط آنتی‌ژن‌ها تحریک می‌شوند، از طریق آپوپتوز می‌میرند. دو مسیر عمده آپوپتوز وجود دارد (شکل ۱۰-۱۵)، که هر دوی آنها در حذف محیطی سلول‌های T بالغ دخالت دارند.

- **مسیر میتوکندریایی (یا داخلی)** توسط پروتئین‌های خانواده BCL-2 تنظیم می‌شود که بعد از عضو اول این خانواده، یعنی BCL-2 (که به عنوان انکوژن در لنفوم سلول B کشف شد و نشان داده شد که آپوپتوز را مهار می‌کند)، نام‌گذاری شدند. برخی اعضای این خانواده پروآپوپتوتیک و سایرین ضدآپوپتوز هستند. این مسیر زمانی آغاز می‌شود که پروتئین‌های سیتوپلاسمی از خانواده BCL-2 که به زیرخانواده «BH3-only» تعلق دارند، (از این نظر به این نام خوانده می‌شوند که یک دومین دارند که هومولوگ سومین دومین حفظ شده از BCL-2 می‌باشد)، در نتیجه عدم دریافت فاکتور رشد، محرک مضر، آسیب DNA یا انواع خاصی از انتقال سیگنال با واسطه پذیرنده (برای مثال سیگنال‌رسانی قوی که توسط آنتی‌ژن‌های خودی در لنفوسیت‌های نابالغ ایجاد می‌شود) القاء یا فعال می‌شوند. پروتئین‌های BH3-only را می‌توان به عنوان حسگر (sensor) های استرس سلولی در نظر گرفت که به اجراکننده‌ها و تنظیم‌کننده‌های مرگ متصل می‌شوند و آنها را تحت تأثیر قرار می‌دهند. مهمترین این حسگرها در لنفوسیت‌ها، پروتئینی به نام BIM است. BIM فعال شده به دو پروتئین اجرایی پروآپوپتوتیک از خانواده BCL-2 به نام‌های BAX و BAK متصل می‌شود. این دو پروتئین الیگومریزه می‌شوند و به غشای خارجی میتوکندری وارد شده و منجر به افزایش نفوذپذیری میتوکندری می‌شوند. فاکتورهای رشد و سایر سیگنال‌های بقاء، بروز اعضای ضد آپوپتوز خانواده BCL-2، مثل BCL-2 و $BCL-X_L$ را القاء می‌کنند که به عنوان مهارکننده‌های آپوپتوز با بلوکه کردن BAX و BAK و در نتیجه حفظ میتوکندری به صورت دست نخورده عمل می‌کنند. پروتئین‌های BH3-only همچنین به عنوان آنتاگونیست BCL-2 و $BCL-X_L$ عمل می‌کنند. وقتی سلول‌ها از سیگنال‌های بقاء محروم می‌شوند، میتوکندری به علت اعمال حسگرهای پروتئینی BH3-only و اجراکننده‌های BAX و BAK و کمبود نسبی پروتئین‌های ضدآپوپتوز همانند BCL-2 و $BCL-X_L$ نفوذپذیر می‌شود و نشت می‌کند. در نتیجه بسیاری از اجزای میتوکندری شامل سیتوکروم c به داخل سیتوزول نشت می‌کنند و آنزیم‌های سیتوزولی به نام **کاسپازها** را فعال می‌کنند. سیتوکروم c به پروتئین سیتوزولی به نام APAF-1 متصل شده سپس پروکاسپاز ۹ الیگومریزه و فعال شده، منجر به فعال‌شدن کاسپاز ۹ می‌گردد. کاسپاز ۹ به نوبهٔ خود شکسته شده و بنابراین کاسپازهای پایین دست را فعال می‌کند و این امر منجر به قطعه قطعه‌شدن DNA هسته‌ای و سایر تغییراتی می‌شود که در نهایت به مرگ سلولی منجر می‌شود.



شکل ۱۰-۱۵. مسیرهای آپوپتوز. آپوپتوز با مسیرهای میتوکندریایی و پذیرنده مرگ القاء می‌شود که در متن توضیح داده شده است و منجر به قطعه‌قطعه‌شدن سلول مرده و فاگوسیتوز اجسام آپوپتوتیک می‌شود.

- **در مسیر پذیرنده مرگ (یا خارجی)**، پذیرنده‌های سطح سلول که متعلق به ابرخانواده پذیرنده TNF هستند، توسط لیگاندهای ابرخانواده TNF اشغال می‌شوند. پذیرنده‌ها الیگومریزه می‌شوند و پروتئین‌های آداپتور سیتوپلاسمی را فعال می‌کنند که باعث تجمع پروکاسپاز ۸ می‌شوند، هنگامی که پروکاسپاز اولیگومریزه شد به طور خود به خود شکسته می‌شود و فرم فعال کاسپاز ۸ تولید می‌گردد. کاسپاز ۸ فعال کاسپازهای پایین دست را می‌شکند و مجدداً منجر به آپوپتوز می‌شود. در سلول‌های T مهم‌ترین پذیرندهٔ مرگ FAS (CD95) و لیگاند آن FAS لیگاند (FASL) می‌باشد. FAS عضوی از خانوادهٔ پذیرندهٔ TNF و FASL هومولوگ TNF می‌باشد. در بسیاری از انواع سلول‌ها، کاسپاز ۸، یک پروتئین BH3-only را که BID نامیده می‌شود و به BAX و BAK متصل می‌گردد، می‌شکند و فعال می‌کند که این عمل آپوپتوز را از طریق مسیر میتوکندریایی القاء می‌کند. بنابراین مسیر میتوکندریایی می‌تواند سیگنال‌رسانی پذیرنده مرگ را تشدید نماید.

در سلول‌هایی که در حال آپوپتوز هستند، قطعاتی از هسته و سیتوپلاسم جدا شده و در ساختارهایی متصل به غشاء محصور می‌شوند که به نام اجسام آپوپتوتیک (apoptotic bodies) نامیده می‌شوند. همچنین تغییرات بیوشیمیایی در غشاء پلاسمایی رخ می‌دهند که شامل در معرض قرارگرفتن لیپیدهایی مثل فسفاتیدیل سرین می‌باشد که به طور طبیعی در سطح داخلی غشای پلاسمایی قرار دارند. این تغییرات توسط پذیرنده‌های سطح سلولی فاگوسیت‌ها شناسایی می‌شوند و اجسام آپوپتوتیک و سلول‌ها سریعاً دربر گرفته شده و حذف می‌شوند، بدون این که بتوانند پاسخ التهابی میزبان را تحریک کنند. این فرآیند افروسیتوز (efferocytosis) به علاوه، فاگوسیتوز سلول‌های آپوپتوتیک احتمالاً تولید مدیاتورهای ضد التهابی توسط ماکروفاژها را القاء می‌کند.

بهترین شاهد برای درگیری دو مسیر آپوپتوتیک در حذف لنفوسیت‌های بالغ خودواکنشگر، تخریب ژنتیکی هر یک از این دو مسیر در موش‌ها می‌باشد که منجر به خودایمنی سیستمیک می‌شود و اگر هر دو مسیر از کار افتاده باشد، بیماری شدیدتر است. موتاسیون‌های FAS، FASL و یا کاسپازهای پایین دست، باعث ایجاد یک بیماری خودایمن به نام سندرم لنفوپرولیفراتیو خودایمن (autoimmune lymphoproliferative syndrome [ALPS]) می‌شود. این دو مسیر مرگ می‌توانند از راه‌های مختلف برای حفظ تحمل به خود عمل نمایند.

- سلول‌های T که آنتی‌ژن‌های خودی را در غیاب کمک محرک شناسایی می‌کنند، می‌توانند آپوپتوز را از مسیر میتوکندریایی القا نمایند. در پاسخ‌های ایمنی طبیعی، لنفوسیت‌های پاسخ‌دهنده سیگنال‌هایی را از TCR، کمک محرک‌ها و فاکتورهای رشد دریافت می‌کنند. این سیگنال‌ها، بروز پروتئین‌های ضد آپوپتوز از خانواده BCL-2 (BCL-2، $BCL-X_L$) را تحریک می‌کنند و بنابراین از آپوپتوز جلوگیری می‌کنند و بقاء سلولی را افزایش می‌دهند که مقدمه لازم برای تکثیر می‌باشد. وقتی سلول‌های T آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوندی بالا (avidly) شناسایی می‌کنند، می‌توانند BIM را فعال کنند که مرگ از مسیر میتوکندریایی را همانطور که قبلاً بحث شد، برمی‌انگیزد. در همان زمان، به دلیل نبود نسبی کمک تحریک و فاکتورهای رشد، اعضای ضدآپوپتوز از خانواده BCL-2، به میزان کمی باقی می‌مانند و در نتیجه فعالیت‌های BAX و BAK عملکردی، خنثی نمی‌شوند. مسیر آپوپتوز میتوکندریایی وابسته به BIM، همچنین در گزینش منفی سلول‌های T خود واکنشگر در تیموس (که قبلاً بحث شد) و در فاز بازگشت (کاهش) پاسخ‌های ایمنی پس از حذف آنتی‌ژن آغازکننده (فصل ۹ را ببینید) دخالت دارد.
- تحریک مکرر سلول‌های T منجر به بروز همزمان پذیرنده مرگ FAS و لیگاند آن (FAS-L) می‌شود و اشغال FAS، مرگ آپوپتوتیک را تحریک می‌نماید. هنگامی که سلول‌های T به صورت مکرر فعال می‌شوند، FAS و FASL هر دو بر سطح سلول بارز می‌شوند و اتصال لیگاند به پذیرنده، آبشار کاسپازها را فعال می‌کند که در نهایت منجر به مرگ آپوپتوتیک سلول‌ها می‌شود. همین مسیر آپوپتوز ممکن است در حذف لنفوسیت‌های B خودواکنشگر نیز در محیط (بعداً بحث می‌شود) نقش داشته باشد.

فاکتورهایی که تولروژنیسیته آنتی‌ژن‌های خودی را تعیین می‌کنند

مطالعات با تعداد گوناگونی از مدل‌های تجربی نشان داده‌اند که بسیاری از ویژگیهای آنتی‌ژن‌های پروتئینی تعیین می‌کنند که این آنتی‌ژن‌ها تولرانس یا فعال‌شدن سلول T را القاء خواهند کرد (جدول ۲–۱۵). آنتی‌ژن‌های خودی، خواص گوناگونی دارند که آنها را تحمل‌زا می‌کنند. این آنتی‌ژن‌ها در اعضای لنفاوی زایا بارز می‌گردند و توسط لنفوسیت‌های نابالغ شناسایی می‌شوند. در بافت‌های محیطی، آنتی‌ژن‌های خودی پذیرنده‌های آنتی‌ژنی لنفوسیت‌های اختصاصی را برای زمان‌های طولانی درگیر می‌کنند که بدون ایجاد التهاب یا درگیری ایمنی ذاتی می‌باشد.

ماهیت سلول‌های دندریتیک که آنتی‌ژن‌ها را به لنفوسیت‌های T عرضه می‌کنند، به عنوان یک تعیین کننده مهم پاسخ‌های بعدی محسوب می‌شود. DCهای ساکن در اندام‌های لنفاوی و بافت‌های غیرلنفاوی ممکن است آنتی‌ژن‌های خودی را به لنفوسیت‌های T عرضه کرده و

جدول ۲-۱۵. فاکتورهای تعیین‌کنندهٔ ایمنی‌زا بودن یا تحمل‌زا بودن آنتی‌ژن‌های پروتئینی

عامل	عواملی که در جهت تحریک پاسخ‌های ایمنی هستند	عواملی که در جهت تحمل هستند
دوام	کوتاه‌مدت (با پاسخ ایمنی حذف می‌شود)	بلندمدت، منجر به درگیرشدن پایدار پذیرندهٔ آنتی‌ژن می‌شود
راه ورود؛ محل استقرار	زیرجلدی، داخل جلدی، عدم حضور در اندام‌های زایا	وریدی، مخاطی، حضور در اندام‌های زایا
وجود ادجوان‌ها	آنتی‌ژن‌ها به همراه ادجوان‌ها: کمک محرک‌ها و سایتوکاین‌ها را القا می‌کند	آنتی‌ژن‌ها بدون ادجوان‌ها: سطوح پایین کمک محرک‌ها و سایتوکاین‌ها
ویژگی‌های APC	سلول‌های دندریتیک بالغ: میزان زیاد کمک‌محرک‌ها	سلول‌های دندریتیک نابالغ (در حال استراحت): میزان کم کمک‌محرک‌ها و سایتوکاین‌ها

تحمل را حفظ نمایند. در حالت طبیعی DCهای بافتی در وضعیت استراحت (نابالغ) به سر می‌برند و کمک محرک‌ها را در حد کم بارز می‌کنند. برخی از آنها احتمالاً به میزان کم در حال عبور و مرور از اپی تلیال به اندام‌های لنفاوی ثانویه، حتی در شرایط پایدار (در غیاب عفونت یا التهاب)، می‌باشند. این APCها ممکن است آنتی‌ژن‌های خودی را بدون فراهم کردن کمک محرک‌های قدرتمند به طور مداوم به سلول‌های T عرضه نمایند و سلول‌های T که این آنتی‌ژن‌ها، را شناسایی می‌کنند به جای اینکه لنفوسیت مجری و خاطره شوند، آنرژیک شده و یا به لنفوسیت‌های T تنظیمی متمایز گردند. در مقایسه، سلول‌های دندریتیک که توسط میکروب‌ها فعال شده‌اند، APCهای اصلی برای آغاز پاسخ‌های سلول T هستند (فصل ۶ را ببینید). همان طور که بعداً بحث خواهیم کرد، عفونت و التهاب موضعی ممکن است DCهای مقیم را فعال نمایند و منجر به افزایش بروز کمک‌محرک‌ها، شکسته‌شدن تحمل و ایجاد واکنش‌های خودایمن بر علیه آنتی‌ژن‌های بافتی شوند. تمایل زیادی وجود دارد تا ویژگی‌های DCها را به منظور افزایش یا مهار پاسخ‌های ایمنی برای اهداف درمانی، مورد دستکاری قرار دهند.

درک ما از مکانیسم‌هایی که سیگنال‌های دریافتی سلول T در هنگام شناسایی آنتی‌ژن را با سرنوشت سلول مرتبط می‌سازد هنوز کامل نیست. این مفاهیم، به طور عمده بر مدل‌های حیوانی استوار است که در آنها آنتی‌ژن‌ها به موش‌ها تزریق می‌شوند و یا توسط ترانس‌ژن‌های بارز شده در موش‌ها تولید می‌شوند. یکی از چالش‌های ادامه‌دار در این زمینه تعیین مکانیسم‌هایی است که توسط آنها، آنتی‌ژن‌های خودی مختلف (بارز شده به صورت طبیعی)، تحمل را خصوصاً در انسان القاء می‌کنند.

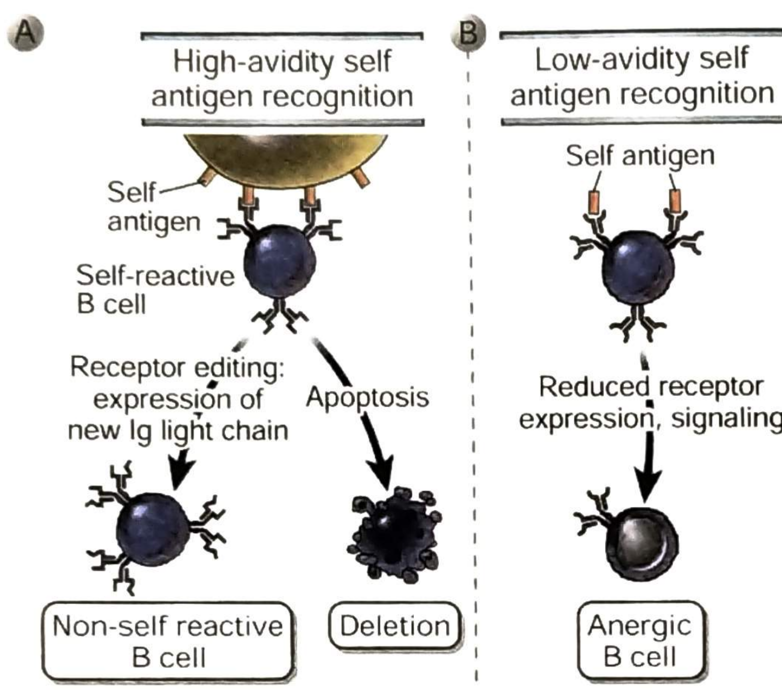
تحمل لنفوسیت B

تولرانس در لنفوسیت‌های B برای حفظ عدم پاسخ‌دهی به آنتی‌ژن‌های خودی مستقل از تیموس (T-independent) نظیر پلی‌ساکاریدها و لیپیدها ضروری است. همچنین تولرانس سلول B ممکن است در پیشگیری از پاسخ‌های آنتی‌بادی به آنتی‌ژن‌های پروتئینی نقش ایفا کند. مطالعات تجربی، چندین مکانیسم مختلف را مشخص ساخته‌اند که به وسیله آنها برخورد با آنتی‌ژن‌های خودی ممکن است باعث توقف در بلوغ و فعال‌شدن سلول B شود.

تحمل مرکزی سلول B

لنفوسیت‌های B در طول بلوغشان در مغز استخوان، در ابتدا IgM را به عنوان پذیرنده آنتی‌ژنی خود بروز می‌دهند و در این مرحله از نظر عملکرد نابالغ هستند (**فصل ۸** را ببینید). اگر این لنفوسیت‌های B آنتی‌ژن‌های خودی را با میل پیوندی بالا در مغز استخوان شناسایی کنند، ویژگی خود را تغییر می‌دهند، و یا حذف می‌شوند (شکل ۱۱-۱۵).

- ***ویرایش پذیرنده.*** اگر سلول‌های B نابالغ، آنتی‌ژن‌های خودی را که در غلظت‌های بالا در مغز استخوان وجود دارند شناسایی کنند، به ویژه، در صورتی که آنتی‌ژن به شکل چند ظرفیتی (multivalent) عرضه شود (به عنوان مثال در سطح سلول)، بسیاری از پذیرنده‌های



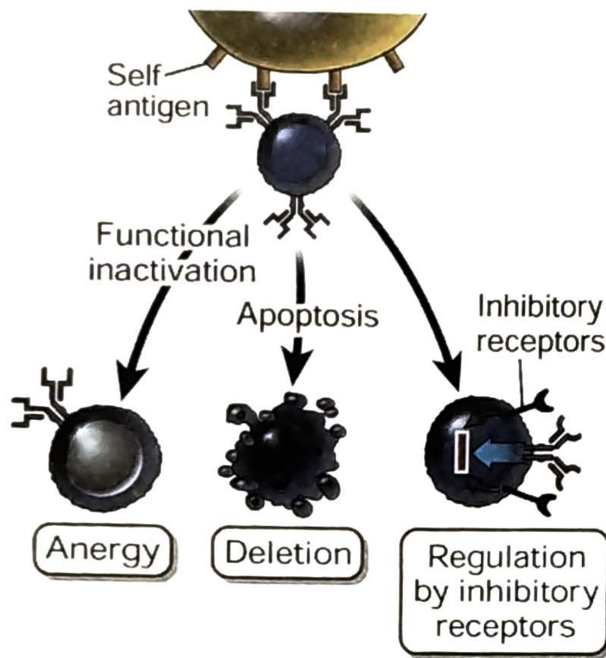
شکل ۱۱-۱۵. تحمل مرکزی در سلول‌های B. **A.** سلول‌های B نابالغ که آنتی‌ژن‌های خودی را در مغز استخوان با اویدیتی بالا شناسایی می‌کنند (برای مثال آنتی‌ژن‌های چندظرفیتی روی سلول‌ها)، توسط آپوپتوز می‌میرند یا ویژگی پذیرنده آنتی‌ژنی خود را تغییر می‌دهند (ویرایش پذیرنده که تنها زنجیرهٔ سبک را درگیر می‌کند اما در تصویر به صورت تغییر در ناحیهٔ اتصالی به آنتی‌ژن در پذیرنده نمایش داده شده است). **B.** شناسایی ضعیف آنتی‌ژن‌های خودی در مغز استخوان می‌تواند به آنرژی (غیرفعال‌شدن عملکردی) سلول‌های B بیانجامد.

آنتی‌ژنی بر سطح سلول B اتصال متقاطع می‌یابند و بنابراین سیگنال‌های قوی به سلول‌ها انتقال می‌دهند. یک پیامد چنین سیگنال‌رسانی این است که سلول‌های B نابالغ، مجدداً ژن‌های *RAG1* و *RAG2* را فعال کرده و یک دور جدید از نوترکیبی VJ را در لوکوس ژنی زنجیره سبک κ (کاپا) ایمونوگلبولین (Ig) آغاز می‌کنند (**فصل ۸** را ببینید). یک قطعه $V\kappa$ بالادست واحد $V\kappa J\kappa$ بازآرایی شده قبلی، به $J\kappa$ پایین‌دست متصل می‌شود. در نتیجه در سلول B نابالغ خودواکنشگر، اکنون $V\kappa J\kappa$ که قبلاً بازآرایی شده است، حذف می‌شود و یک زنجیره سبک Ig جدید بارز می‌شود، بنابراین یک پذیرنده سلول B (BCR) با ویژگی جدید ایجاد می‌شود. این روند را **ویرایش پذیرنده (receptor editing)** گویند که یک مکانیسم مهم برای حذف خودواکنشگری از گنجینه سلول‌های B بالغ می‌باشد. اگر بازآرایی زنجیره سبک ویرایش شده غیرموفق باشد، بازآرایی بیشتر $V\kappa$ به $J\kappa$ در همان لوکوس انجام خواهد شد و اگر آن غیرموفق بود، این روند احتمالاً روی لوکوس κ در کروموزوم دیگر ادامه خواهد یافت. اگر آن هم غیرموفق باشد، بازآرایی در لوکوس‌های زنجیره سبک λ می‌تواند ادامه یابد. یک سلول B بارزکننده زنجیره سبک λ احتمالاً سلولی است که دچار ویرایش پذیرنده شده است. تخمین زده می‌شود که از میان سلول‌های B خون محیطی انسان، بیش از یک چهارم تا نصف همهٔ آنها و اکثریت سلول‌هایی که λ بیان کرده‌اند، در طی بلوغ خود دچار ویرایش پذیرنده گردیده‌اند.

- **حذف** ***(Deletion)***. شناسایی قوی آنتی‌ژن‌های خودی توسط سلول‌های B نابالغ/گذرا (transitional) در مغز استخوان، و یا بلافاصله پس از ظهور این سلول‌ها از مغز استخوان، ممکن است منجر به آپوپتوز سلول‌های B شود. این امر احتمالاً شبیه آپوپتوز در سلول‌های T است، زمانی که شناسایی آنتی‌ژن با میل پیوندی زیاد در تیموس مسیر میتوکندریایی آپوپتوز را تحریک می‌کند. اگرچه، این مکانیسم‌ها به خوبی توصیف نشده‌اند. این

احتمال وجود دارد که سلول‌های B خودواکنشگر در ابتدا سعی می‌کنند ویژگی خود را تغییر دهند و در صورت عدم ویرایش پذیرنده، دچار مرگ شوند.

- *آنرژی (Anergy)*. اگر سلول‌های B در حال تکامل آنتی‌ژن‌های خودی را به صورت ضعیف شناسایی کنند (برای مثال اگر آنتی‌ژن محلول باشد و پذیرنده‌های آنتی‌ژنی زیادی را دچار اتصال متقاطع نکند یا اگر BCRها آنتی‌ژن را با میل پیوندی پایین شناسایی کنند)، سلول‌ها به صورت عملکردی بی‌پاسخ می‌شوند (آنرژیک) و در این حالت بی‌پاسخی، از مغز استخوان خارج می‌شوند. آنرژی به علت کاهش تنظیمی بروز پذیرنده آنتی‌ژنی و همچنین بلوکه شدن سیگنال‌رسانی پذیرنده آنتی‌ژنی می‌باشد.



شکل ۱۲-۱۵. تحمل محیطی در سلول‌های B. سلول‌های B که با آنتی‌ژن‌های خودی در بافت‌های محیطی، روبرو می‌شوند از طریق آپوپتوز می‌میرند یا آنرژیک می‌شوند. در برخی وضعیت‌ها، شناسایی آنتی‌ژن‌های خودی می‌تواند پذیرنده‌های مهاری را تحریک کند که از فعال‌شدن سلول B جلوگیری می‌کنند.

تحمل محیطی سلول B

لنفوسیت‌های B بالغ که آنتی‌ژن‌های خودی را در غیاب سلول‌های T یاریگر اختصاصی در بافت‌های محیطی شناسایی می‌کنند ممکن است از لحاظ عملکرد، حالت بی‌پاسخی پیدا کرده یا از طریق آپوپتوز بمیرند (شکل ۱۲-۱۵). اگر سلول‌های T حذف شوند یا آنرژیک شوند (در مورد آنتی‌ژن‌های پروتئینی) یا اگر آنتی‌ژن‌های خودی، آنتی‌ژن‌های غیرپروتئینی باشند، سیگنال‌های این سلول‌های T یاریگر احتمالاً وجود نخواهد داشت. به دلیل اینکه آنتی‌ژن‌های خودی معمولاً پاسخ‌های ایمنی ذاتی را ایجاد نمی‌کنند، سلول‌های B نیز از طریق پذیرنده‌های کمپلمان یا پذیرنده‌های شناسایی الگو فعال نخواهند شد. بنابراین، همانند سلول‌های T، شناخت آنتی‌ژن بدون محرک‌های اضافی منجر به تحمل می‌شود. مکانیسم‌های تحمل محیطی همچنین کلون‌های سلول‌های B خود واکنشگر را که ممکن است پیامد ناخواسته موتاسیون سوماتیک در مراکز زایگر باشند، حذف می‌نمایند. در ادامه، چندین مکانیسم تحمل محیطی سلول‌های B، شرح داده شده است.

- *آنرژی*. برخی سلول‌های B خودواکنشگر که به صورت مکرر با آنتی‌ژن‌های خودی تحریک می‌شوند، به فعال‌شدن‌های بعدی پاسخ نمی‌دهند. سلول‌های B آنرژیک به مقادیر بالاتر فاکتور رشد BAFF (فاکتور فعال کنندهٔ سلول B که همچنین [B lymphocyte Blys stimulator] نیز نامیده می‌شود) برای بقاء نیاز دارند و نمی‌توانند با سلول‌های B بکر طبیعی بر سر BAFF رقابت کنند. در نتیجه، سلول‌های B که با آنتی‌ژن‌های خودی مواجه شده‌اند، دوره زندگی کوتاه‌تری دارند و سریع‌تر از سلول‌هایی که آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی نکرده‌اند، حذف می‌شوند.
- *حذف*. سلول‌های B که با میل پیوندی بالا به آنتی‌ژن‌های خودی در محیط متصل می‌شوند، همچنین ممکن است دچار مرگ آپوپتوتیک از مسیر میتوکندریایی شوند. حذف سلول‌های B اختصاصی آنتی‌ژن‌های پروتئینی، ممکن است در خارج از مغز استخوان و در مراحل سلول B (transitional) در طحال و خون اتفاق بیفتد. سلول‌های transitional B سلول‌هایی هستند که در محیط خارج از مغز استخوان، در حال بلوغ به سلول‌های B فولیکولار هستند. بخش بزرگی از

سلول‌های transitonal B ممکن است خودواکنشگر باشند، و بیشتر آنها حذف شده و به سلول‌های B فولیکولار بالغ تبدیل نمی‌شوند. مکانیسم‌های حذف در مرحله سلول transitional B به خوبی مشخص نشده است. موتاسیون سوماتیک ژن‌های ایمونوگلبولین طی واکنش مرکز زایگر نیز ممکن است منجر به ظهور سلول‌های B خودواکنشگر شود (**فصل ۱۲** را ببینید). برخی از این سلول‌های B خودواکنشگر ممکن است توسط مسیر FAS حذف شوند.

- ***سیگنال‌رسانی با پذیرنده‌های مهاری.*** می‌توان با اشغال پذیرنده‌های مهاری مختلف از پاسخ سلول‌های B که آنتی‌ژن‌های خودی را شناسایی می‌کنند، جلوگیری کرد. عملکرد این پذیرنده‌های مهاری، تعیین آستانه فعال‌شدن سلول B است که امکان پاسخ به آنتی‌ژن‌های بیگانه را فراهم می‌کند زیرا اینها معمولاً باعث فراخوانی سیگنال‌های قوی حاصل از ادغام BCR، کمک محرک‌ها، پاسخ‌های ایمنی ذاتی و سلول‌های T یاریگر (برای آنتی‌ژن‌های پروتئینی) می‌گردند اما اجازه نمی‌دهند به آنتی‌ژن‌های خودی که تنها BCRها را درگیر می‌کنند، پاسخ داده شود. این مکانیسم تحمل محیطی با مطالعاتی آشکار شد که نشان داد موش‌ها با نقایص در تیروزین فسفاتاز SHP1، تیروزین کیناز LYN و پذیرنده‌های مهاری FcγRIIB و CD22، دچار خودایمنی می‌شوند. CD22 که با عنوان Siglec-2 نیز شناخته می‌شود، به اسید سیالیک که زنجیره‌های جانبی قندی پروتئین‌ها را بر سطح سلول B آذین می‌کند، متصل شده و سیگنال‌رسانی BCR را کاهش می‌دهد. موتیف‌های Immunoreceptor tyrosine-based inhibition motifs (ITIM) در دم سیتوپلاسمی CD22 توسط LYN فسفریله می‌شوند و این پذیرنده مهاری، پس از آن، SHP1 را فراخوانی می‌کند که منجر به سیگنال‌رسانی کاهش یافته BCR می‌شود. اینکه CD22 دقیقاً چگونه در تحمل سلول B مشارکت دارد، به طور کامل درک نشده است.
- ***تنظیم سلول‌های B به وسیله سلول‌های Treg.*** یک زیررده تخصصی از سلول‌های Treg، با نام سلول‌های T تنظیمی فولیکولار (T folicular regulatory, Tfr)، وارد فولیکول‌های لنفاوی شده و کمک سلول T به سلول‌های B مرکز زایگر طی پاسخ‌های آنتی‌بادی را تضعیف می‌کنند. همچنین نشان داده شده است که نقص در سلول‌های T تنظیمی، باعث افزایش تعداد سلول‌های Tfh خارج از فولیکول در مرز بین ناحیه سلول B (B cell zone) و ناحیه سلول T (T cell zone)، می‌شود. به طور کلی، سلول‌های BTreg در خارج فولیکول و سلول‌های Tfr در مرکز زایگر، در جهت محدودکردن تعداد و فعالیت سلول‌ها Tfh، با یکدیگر همکاری می‌کنند و بنابراین از فعال‌شدن سلول B ناسالم جلوگیری می‌کنند. به طور قابل انتظاری کمبود سلول‌های Treg با تولید اتوآنتی‌بادی‌ها در ارتباط است.

تحمل به میکروب‌های کومنسال و سایر آنتی‌ژن‌های بیگانه

میکروب‌های کومنسال به‌وفور در روده، پوست و سایر بافت‌ها حضور دارند اما علی‌رغم بیگانه بودنشان، باعث فراخوانی پاسخ‌های ایمنی نمی‌شوند. دلایل زیادی برای این فقدان ایمونوژنیسیتی وجود دارد. بسیاری از این میکروب‌ها نمی‌توانند به سدهای اپی‌تلیال تهاجم کنند و بنابراین به سیستم ایمنی آداپتیو دسترسی نخواهند داشت. این میکروب‌ها همچنین باعث القاء و فعال کردن، سلول‌های Treg می‌گردند که از گسترش سلول‌های خاطره و مجری ممانعت می‌کنند (**فصل ۱۴** را ببینید).

آنتی‌ژن‌های بیگانه ممکن است از راه‌هایی تجویز شوند که به جای پاسخ‌های ایمنی، ترجیحاً تولرانس (تحمل) را القاء کنند. به طور کلی، آنتی‌ژن‌های پروتئینی تجویزشده به همراه با ادجوان، ایمنی ایجاد می‌کنند، در حالی که دوزهای مکرر آنتی‌ژن‌ها که بدون ادجوان تجویز شوند، تمایل به القای تولرانس دارند. دلیل احتمالی این امر آن است که ادجوان‌ها، پاسخ‌های ایمنی ذاتی و بروز کمک‌محرک‌ها را بر سطح APCها تحریک می‌کنند و در صورتی که سلول‌های T در غیاب این سیگنال‌های ثانویه آنتی‌ژن را شناسایی کنند، ممکن است آنرژیک شوند یا بمیرند یا به سلول‌های T تنظیمی تمایز یابند. بسیاری دیگر از ویژگی‌های آنتی‌ژن‌ها و نحوهٔ تجویز آنها ممکن است بر تعادل بین ایمنی و تولرانس تأثیر بگذارند (جدول ۲-۱۵ را ببینید).

تجویز خوراکی یک آنتی‌ژن پروتئینی اغلب منجر به سرکوب پاسخ‌های ایمنی سلولی و هومورال سیستمیک در برابر ایمونیزاسیون با همان آنتی‌ژن می‌شود. این پدیده را **تحمل دهانی** (oral tolerance) می‌نامند، که در فصل ۱۴ بحث شد.

القا تحمل به منظور درمان

درک چگونگی القای تحمل با تجویز آنتی‌ژن، کلید توسعه تحمل مختص آنتی‌ژن به عنوان یک راهکار درمانی برای بیماری‌های ایمونولوژیک است. مطالعات بالینی متعددی جهت القای تحمل در بیماری‌های خودایمن و آلرژی‌هایی که در آنها آنتی‌ژن مربوطه شناخته شده است، در دست انجام است. بیماری‌های خودایمن، شامل دیابت تیپ I (که در آن یک آنتی‌ژن اصلی، انسولین است)، MS (پروتئین اصلی میلین) و آرتریت روماتوئید (پپتیدهای سیترولینه شده) هستند. چندین استراتژی در حال انجام است.

- تجویز مکرر دوزهای کم از پپتیدهای غالب ایمنی (immunodominant) مشتق شده از آنتی‌ژن خودی، به صورت محلول در آب و بدون ادجوان‌ها. انتظار می‌رود که شناسایی آنتی‌ژن در غیاب تحریک کمکی، باعث القای آنرژی سلول T محیطی یا حذف، یا فعال‌شدن ترجیحی سلول‌های Treg شود، اما پیامد سلولی تجویز آنتی‌ژن در این مطالعات بالینی ناشناخته مانده است. به علاوه مشخص نیست که این روش تا چه اندازه در مهار پاسخ‌های ایمنی در حال پیشرفت در بیماران، مؤثر خواهد بود. این روش سال‌ها جهت درمان آلرژی‌ها مورد استفاده قرار گرفته است (روشی که به آن حساسیت‌زدایی یا ایمونوتراپی پپتیدی گفته می‌شود، **فصل ۲۰** را ببینید). حساسیت‌زدایی در زیرردهای از بیماران آلرژیک مؤثر است، اما اینکه حساسیت‌زدایی چگونه کار می‌کند نیز به خوبی مشخص نشده است.
- تجویز پپتیدهای مشتق از آنتی‌ژن‌های خودی متصل شده به سوبستراهای غیرایمونوژنیک مثل نانوپارتیکل‌ها و غشاهای اریتروسیتی. این ایده مشابه تجویز آنتی‌ژن محلول در آب است که پیشتر توصیف شد.
- انتقال یا فعال‌سازی سلول‌های Treg که پیشتر بیان شده است.
- بلوکه کردن تحریک کمکی به وسیله بلوکه کردن مولکول‌های B7 با استفاده از داروی CTLA4-Ig (فصل ۹ را ببینید). به احتمال زیاد این درمان، پاسخ‌های ایمنی را مهار می‌کند، اما تحمل طولانی‌مدت (long-lived) را القا نمی‌نماید.

علی‌رغم امیدبخش بودن این رویکردهای درمانی، تاکنون موفقیت اندکی در جلوگیری از پاسخ‌های ایمنی در مقابل اتوآنتی‌ژن‌ها در بیماران مبتلا به بیماری‌های خودایمن در حال پیشرفت، حاصل شده است. توصیف مکانیسم‌هایی که راهکارهای متفاوت است از طریق آن عمل کنند، نیازمند تجزیه و تحلیل لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن است که این فناوری هنوز در حال توسعه و پیشرفت است.

مکانیسم‌های خودایمنی

از زمانی که ویژگی سیستم ایمنی برای آنتی‌ژن‌های بیگانه شناخته شد، این احتمال که سیستم ایمنی یک فرد بر علیه آنتی‌ژن‌های خودی وارد واکنش شده و سبب آسیب بافتی گردد، نیز مورد توجه ایمونولوژیست‌ها قرار گرفت. در اوایل دههٔ ۱۹۰۰، پل ارلیش (Paul Ehrlich) اصطلاح ملودرام "horror autotoxicus" (وحشت از سمیت خودی) را برای توصیف هراس بدن از خودتخریبی به واسطهٔ سیستم ایمنی به کار برد. خودایمنی یکی از علل مهم بیماری در انسان است و تخمین زده می‌شود که حداقل حدود ۲ تا ۵ درصد از جمعیت ایالات متحده به آن مبتلا هستند و به نظر می‌رسد که بروز بسیاری از بیماری‌های خودایمن در حال افزایش است. اصطلاح *autoimmunity* «خودایمنی» اغلب به طور نادرست برای هر بیماریی که در آن واکنش‌های ایمنی در ایجاد آسیب بافتی شرکت می‌کنند، به کار برده می‌شود با این که نشان‌دادن نقش پاسخ‌های ایمنی علیه آنتی‌ژن‌های خودی خاص برای ایجاد این بیماری‌ها بسیار مشکل یا غیرممکن است. از آنجاکه التهاب یک جزء بارز این اختلالات است، گاهی اوقات این اختلالات تحت عنوان بیماری‌های التهابی با واسطهٔ ایمنی گروه‌بندی می‌شوند که این مفهوم را نمی‌رساند که پاسخ پاتولوژیک علیه آنتی‌ژن‌های خودی هدفگیری شده است (فصل ۱۹ را ببینید).

سؤالات اساسی در مورد خودایمنی این است که چگونه تحمل به خود با شکست مواجه می‌شود و چگونه لنفوسیت‌های خود واکنشگر فعال می‌شوند. پاسخ به این سؤالات برای درک علت و پاتوژنز بیماری‌های خودایمنی لازم است که این مسئله یک چالش مهم در ایمونولوژی محسوب می‌شود. فهم ما از خودایمنی در طی دو دههٔ گذشته پیشرفت زیادی داشته است و قسمت عمده آن به دلیل تکامل مدل‌های حیوانی آگاهی دهنده در این بیماری‌ها، شناسایی ژن‌هایی که فرد را به خودایمنی مستعد می‌سازند و روش‌های ارتقاء یافته برای آنالیز پاسخ‌های ایمنی در انسان‌ها بوده است.

عواملی که در پیدایش خودایمنی نقش دارند استعداد ژنتیکی و محرک‌های محیطی مانند عفونت‌ها و آسیب‌بافتی موضعی می‌باشند. ژن‌های مستعدکننده می‌توانند مکانیسم‌های تحمل به خود را دچار اختلال نمایند و عفونت یا نکروز در بافت، هجوم لنفوسیت‌های خودواکنشگر و فعال‌شدن این سلول‌ها را افزایش می‌دهد که منجر به آسیب بافتی می‌شود (شکل ۱۳-۱۵). عفونت‌ها و آسیب بافتی احتمال دارد نحوه ارائه آنتی‌ژن‌های خودی به سیستم ایمنی را تغییر دهند، تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی را القا کنند و منجر به شکست در تحمل به خود و فعال‌شدن لنفوسیت‌های خودواکنشگر شوند. در مورد نقش این عوامل در پیدایش خودایمنی بعداً بحث خواهد شد. فاکتورهای دیگر همانند تغییرات در فلور میکروبی میزبان می‌توانند نقش‌هایی را در پاتوژنز ایفاء نمایند و به طور فعال در حال بررسی هستند؛ البته این زمینه از تحقیق هنوز در ابتدای راه است.

خصوصیات کلی بیماری‌های خودایمن

بیماری‌های خودایمن ممکن است سیستمیک یا مختص عضو باشند که این امر بستگی به توزیع آنتی‌ژن‌های خودی که شناخته می‌شوند، دارد. برای نمونه، تشکیل کمپلکس‌های ایمنی در گردش که شامل آنتی‌ژن‌های خودی و آنتی‌بادی‌های اختصاصی آن می‌باشند معمولاً ایجاد بیماری‌های سیستمیک نظیر SLE می‌نماید. به عکس، پاسخ‌های اتوآنتی‌بادی یا سلول T بر علیه آنتی‌ژن‌های خودی که انتشار بافتی محدودی دارند منجر به آسیب مختص عضو نظیر میاستنی‌گراویس که عملکرد عضله را تحت تأثیر قرار می‌دهد، دیابت تیپ I که بر تولید انسولین توسط پانکراس مؤثر است، و MS که بر عملکرد نورون میلینه شده مؤثر است، می‌شود.

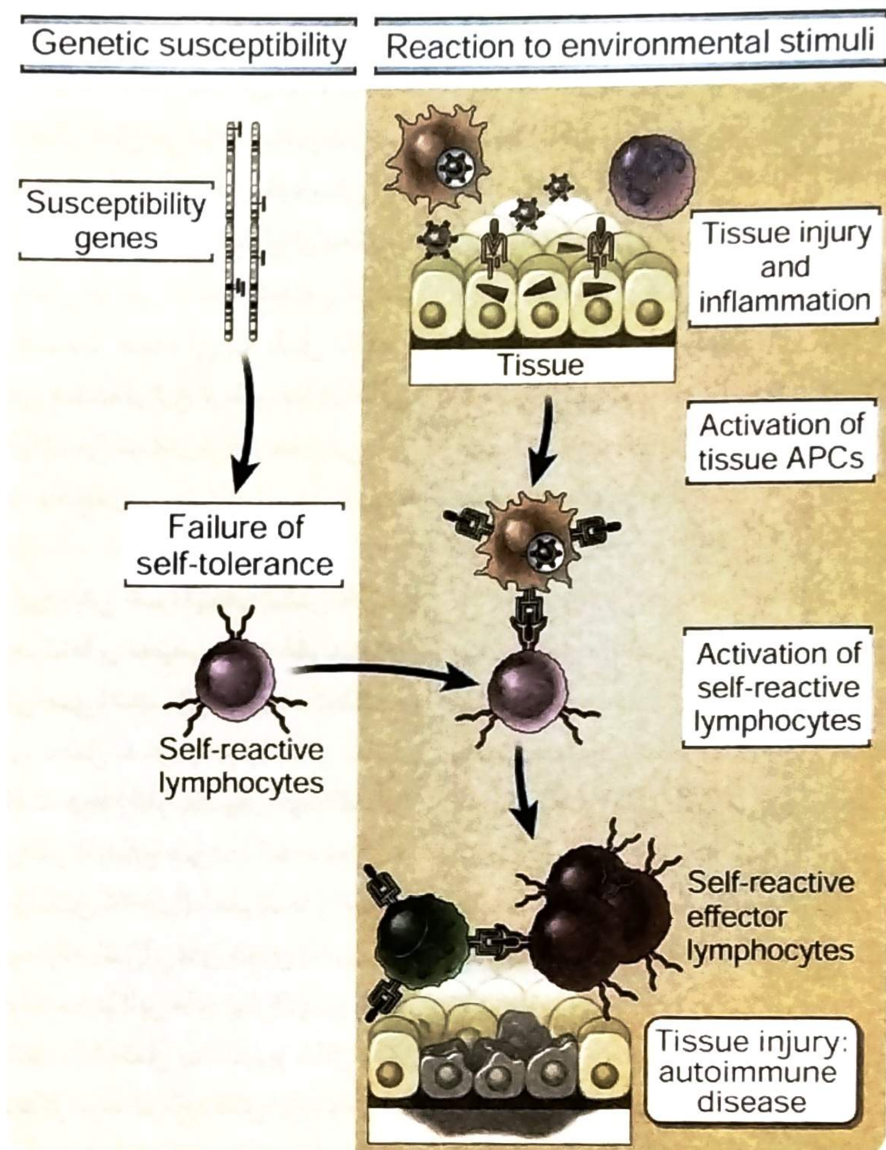
مکانیسم‌های اجرایی متنوعی مسئول ایجاد آسیب بافتی در بیماری‌های خودایمن مختلف هستند. این مکانیسم‌ها شامل کمپلکس‌های ایمنی، اتوآنتی‌بادی‌های گردشی و لنفوسیت‌های T خود واکنش‌گر می‌باشند که در فصل ۱۹ بحث می‌شوند. خصوصیات بالینی و پاتولوژیک بیماری‌ها، معمولاً با ماهیت پاسخ خودایمن غالب تعیین می‌شوند.

بیماری‌های خودایمن به مزمن شدن، پیش‌رونده بودن و خودماندگاری (self-perpetuating) تمایل دارند. علل این خصوصیات این است که آنتی‌ژن‌های خودی که این واکنش‌ها را تحریک می‌کنند به طور دائم حضور دارند و زمانی که یک پاسخ ایمنی آغاز می‌شود، مکانیسم‌های تشدید متعددی فعال می‌شوند که پاسخ را تشدید می‌کنند. علاوه بر این، یک پاسخ اولیه بر علیه یک آنتی‌ژن خودی که به بافت‌ها آسیب می‌رساند، ممکن است منجر به آزادشدن و تغییر سایر آنتی‌ژن‌های بافتی شود که منجر به فعال‌شدن لنفوسیت‌های اختصاصی برای سایر آنتی‌ژن‌ها و تشدید بیماری می‌شود. این پدیده، **گسترش اپی‌توپ** (epitope spreading) نامیده می‌شود و توجیه‌گر این موضوع است که چرا با بروز بیماری خودایمنی، این بیماری طولانی و پایدار می‌ماند.

اختلالات ایمونولوژیک که منجر به خودایمنی می‌گردند

خودایمنی در انسان و مدل‌های تجربی اغلب به انحرافات ایمنی متعددی وابسته است. عمدهٔ این نقایص به شرح زیر می‌باشند:

- ***نقص در تحمل به خود. حذف ناکافی یا تنظیم ناقص سلول‌های T یا B منجر به عدم تعادل بین فعال‌شدن لنفوسیتی و کنترل آن می‌شود که دلیل اصلی همه بیماری‌های خودایمنی می‌باشد.*** زمینهٔ ایجاد خودایمنی در تمام افراد وجود دارد زیرا برخی از



شکل ۱۳-۱۵. مکانیسم‌های فرضی خودایمنی. در این مدل فرضی از یک بیماری خودایمن مختص عضو با واسطه سلول T، لوکوس‌های مختلف ژنتیکی می‌توانند استعداد به خودایمنی را از طریق تأثیر بر حفظ تحمل به خود ایجاد نمایند. محرک‌های محیطی مثل عفونت‌ها و سایر محرک‌های التهابی، ورود لنفوسیت‌ها به درون بافت‌ها و فعال‌شدن سلول‌های T خودواکنش‌دهنده را افزایش می‌دهند که منجر به آسیب بافتی می‌شود.

کلون‌های لنفوسیت‌های در حال تکامل ممکن است پذیرنده‌های اختصاصی برای آنتی‌ژن‌های خودی را بارز کنند، و تمام این کلون‌ها طی بلوغ آنها از بین نروند، بنابراین بسیاری از لنفوسیت خودواکنشگر در افراد سالم حضور دارند. همچنین، بیشتر آنتی‌ژن‌های خودی به آسانی در دسترس سیستم ایمنی قرار دارند. همان طوری که قبلاً شرح داده شد، تحمل نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی به طور طبیعی به وسیلهٔ روندهای گزینش که از تکامل تعدادی از لنفوسیت‌های اختصاصی آنتی‌ژن‌های خودی جلوگیری می‌کنند و نیز به وسیلهٔ مکانیسم‌هایی که لنفوسیت‌های خود واکنش‌گر بالغ شده را غیرفعال یا آنها را حذف می‌کنند تا بالغ نشوند، برقرار می‌گردد. از دست‌دادن تحمل به خود ممکن است در نتیجهٔ عدم حذف یا غیرفعال‌شدن لنفوسیت‌های خود واکنش‌گر ایجاد شود و یا نتیجه فعال‌شدن APC ها به نحوی باشد که آنتی‌ژن‌های خودی را به صورت ایمونوژنیک به

سیستم ایمنی ارائه کنند. مدل‌های تجربی و برخی نتایج به دست آمده از آنالیز بیماری‌های انسان نشان داده‌اند که هر کدام از مکانیسم‌هایی که در زیر آمده‌اند ممکن است در نقص تحمل به خود نقش داشته باشند.

- نقایص در حذف (گزینش منفی) سلول‌های T یا B یا ویرایش پذیرنده در سلول‌های B در طی بلوغ این سلول‌ها در اندام‌های لنفاوی زایا
- کمبود در تعداد یا عملکرد لنفوسیت‌های T تنظیمی
- نقص در آپوپتوز لنفوسیت‌های خودواکنشگر بالغ
- عملکرد ناکافی پذیرنده‌های مهاری

- ***عرضه غیرطبیعی آنتی‌ژن‌های خودی.*** اختلالات ممکن است شامل تغییراتی در ساختار آنتی‌ژن‌های خودی باشد که ناشی از تغییرات آنزیمی یا آسیب و استرس سلولی است. اگر این تغییرات منجر به ارائه اپی‌توپ‌های آنتی‌ژنی شود که به طور طبیعی عرضه نمی‌شوند، سیستم ایمنی ممکن است به این **"نئوآنتی‌ژن‌ها"** تحمل نشان نداده، بنابراین پاسخ‌های ضد خودی شکل گیرد. مثال‌ها شامل سیترولینه‌شدن پپتیدهای خودی مختلف در آرتریت روماتوئید و تغییرات پس از ترجمه (post-translational modification) در پروتئین‌های جزایر لانگرهانس در دیابت تیپ I.
- ***التهاب یا یک پاسخ اولیه ایمنی ذاتی.*** همان طور که در فصل‌های قبل بحث کردیم، پاسخ ایمنی ذاتی به عنوان یک محرک قوی در فعال‌سازی لنفوسیت‌ها و ایجاد پاسخ‌های ایمنی آداپتیو محسوب می‌شود. عفونت‌ها یا آسیب سلولی ممکن است باعث برانگیختن واکنش‌های ایمنی ذاتی موضعی همراه با التهاب شوند. این موارد می‌توانند احتمالاً از طریق فعال کردن APCها به منظور افزایش بروز کمک محرک‌ها، بر مکانیسم‌های تنظیمی غلبه کرده، منجر به فعال شدن بیش از حد سلول T شوند و از این طریق در ایجاد بیماری خودایمن نقش داشته باشند. سایتوکاین‌های ساخته شده در طی پاسخ‌های ایمنی ذاتی قادر به فعال‌سازی لنفوسیت‌های T و B نیز هستند. به عنوان مثال تولید IFN تیپ I با SLE و بیماری‌های خودایمن دیگر در ارتباط است.

اخیراً توجه زیادی به نقش سلول‌های T در خودایمنی معطوف شده است که دو دلیل اصلی را می‌توان برای آن ذکر کرد. نخست آنکه، سلول‌های T یاریگر تنظیم‌کننده‌های اصلی هر دو پاسخ ایمنی سلولی و هومورال در برابر پروتئین‌ها هستند و اغلب آنتی‌ژن‌های خودی که در بیماری‌های خودایمنی نقش دارند، پروتئین‌ها هستند. دوم آنکه، خطر پیشرفت چندین بیماری خودایمنی با توارث آلل‌های مشخصی از MHC (کمپلکس HLA در انسان) ارتباط دارند و عملکرد مولکول‌های MHC ارائه آنتی‌ژن‌های پپتیدی به سلول‌های T می‌باشد. نقص در تحمل به خود در لنفوسیت‌های T، به بیماری‌های خودایمن می‌انجامد که در آن، آسیب بافتی به وسیله واکنش‌های ایمنی سلولی ایجاد می‌شود. اختلال در سلول‌های T یاریگر می‌تواند به تولید اتوآنتی‌بادی‌ها نیز منجر شود چرا که سلول‌های T یاریگر برای تولید آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی زیاد در برابر آنتی‌ژن‌های پروتئینی لازم می‌باشند.

در بخش بعدی، اصول کلی پاتوژنز بیماری‌های خودایمن را با تأکید بر ژن‌های مستعدکننده، عفونت‌ها و سایر عواملی که در ایجاد خودایمنی دخالت دارند، شرح خواهیم داد. پاتوژنز و خصوصیات برخی بیماری‌های واضح خودایمنی در فصل ۱۹ مورد بحث قرار می‌گیرد.

اساس ژنتیکی خودایمنی

با توجه به مطالعات اولیهٔ بیماری‌های خودایمن در بیماران و حیوانات آزمایشگاهی، مشخص شده است که این بیماری‌ها علت ژنتیکی قوی دارند. برای نمونه، در دیابت تیپ I، میزان بروز همزمان در دوقلوهای تک‌تخمکی ۵۰-۳۵٪ و در دوقلوهای دوتخمکی ۶-۵٪ می‌باشد. سایر بیماری‌های خودایمن نیز شواهد مشابهی از مشارکت عوامل ژنتیکی را نشان می‌دهند. از طریق مطالعات پیوستگی (linkage analyses) در خانواده‌ها، مطالعات همبستگی وسیع ژنومی (genome-wide association) و تلاش‌های تعیین سکانس در مقیاس وسیع، اطلاعات جدیدی درباره ژن‌هایی که نقش سببی در ایجاد خودایمنی و اختلالات التهابی مزمن دارند، حاصل شده است.

بیشتر بیماری‌های خودایمنی، خواص چندژنی کمپلکس (complex polygenic traits) دارند و افراد مبتلا چندین پلی‌مورفیسم ژنی را به ارث می‌برند که در

جدول ۳-۱۵. ارتباط آلل‌های HLA با بیماری‌های خودایمن

بیماری	آلل HLA	خطر نسبی (odds ratio)[1]
RA (آنتی‌بادی anti-CCP مثبت)[2]	DRB1, 1 SE allele[3]	۴
	DRB1, 2 SE alleles	۱۲
T1D	DRB1 *0301-DQA1*0501- DQB1*0201 haplotype	۴
	DRB1*0401-DQA1*0301- DQB1*0302 haplotype	۸
	DRB1*0301/0401 heterozygotes	۳۵
مالتیپل اسکلروزیس	DRB1*1501	۳
SLE	DRB1*0301	۲
	DRB1*1501	۱/۳
AS	B27(mainly B*2705 and B*2702)	۱۰۰
بیماری سلیاک[4]	DQA1*0501- DQB1*0201 haplotype	۷

1. خطر نسبی (odds ratio)، حدود مقادیر خطر افزایش یافته بیماری در ارتباط با به‌ارث بردن آلل‌های HLA خاص را نشان می‌دهد. اطلاعات از جمعیت‌های اروپایی به دست آمده‌اند. آلل‌های ژن‌های MHC منحصر به فرد (مثلاً DRB1)، براساس تایپینگ سرولوژیک و مولکولی، با ۴ عدد (مثلاً 0301) مشخص می‌شوند.

2. آنتی‌بادی anti-CCP، آنتی‌بادی‌های ضدپپتیدهای سیترولینه حلقوی می‌باشد. اطلاعات از بیماران با تست مثبت برای این آنتی‌بادی‌ها در سرم به دست آمده است.

3. SE به اپی‌توپ مشترک اطلاق می‌شود و به این دلیل اینگونه نامیده می‌شود که توالی مورد توافقی در پروتئین DRB1 (موقعیت‌های ۷۰ تا ۷۴) در آلل‌های متعدد DRB1 وجود دارد.

4. بیماری سلیاک یک واکنش ایمونولوژیک به گلیادین (پروتئینی در گلوتن) است، و یک بیماری خودایمن نمی‌باشد.

استعداد به بیماری نقش دارند و این ژن‌ها همراه با عوامل محیطی برای ایجاد بیماری عمل می‌کنند. بعضی از این پلی‌مورفیسم‌ها با چندین بیماری خودایمن همراه هستند که نشان می‌دهد ژن‌های مرتبط، مکانیسم‌های عمومی تنظیم ایمنی و تحمل به خود را تحت تأثیر قرار می‌دهند. سایر لوکوس‌هایی که با بیماری‌های خاصی مرتبط هستند، نشان می‌دهند که می‌توانند بر آسیب عضو یا لنفوسیت‌های خودواکنشگر با ویژگی‌های خاص اثر بگذارند. هر پلی‌مورفیسم ژنتیکی مشارکت کوچکی در ایجاد بیماری خودایمن خاصی دارد و ممکن است در افراد سالم نیز یافت شود اما شیوع آن در افراد سالم کمتر از بیماران است. این فرضیه ارائه شده است که در بعضی بیماران، چنین پلی‌مورفیسم‌های متعددی با یکدیگر به ارث می‌رسند و با هم موجب ایجاد بیماری می‌شوند. درک رابطه متقابل ژن‌های متعدد با یکدیگر و با عوامل محیطی، یکی از چالش‌های ادامه‌دار در این زمینه است.

ژن‌هایی که به خوبی مشخص شده‌اند که چگونه با بیماری‌های خودایمن ارتباط دارند و درک کنونی ما از این که چگونه در از دست رفتن تحمل به خود نقش دارند، در اینجا آمده است.

ارتباط آلل‌های MHC با خودایمنی

در بین ژن‌هایی که با خودایمنی ارتباط دارند، قویترین ارتباطات، با ژن‌های MHC می‌باشند. در حقیقت، در بسیاری از بیماری‌های خودایمن، همانند دیابت تیپ I، ۲۰ یا ۳۰ ژن در ارتباط با بیماری مشخص شده‌اند؛ در بسیاری از این بیماری‌ها، لوکوس HLA به تنهایی در نیمی یا بیشتر از آن در استعداد ژنتیکی نقش دارد. تعیین نوع HLA در تعداد زیادی از گروه‌های بیماران مبتلا به بیماری‌های خودایمن مختلف نشان داده است که تعدادی از آلل‌های HLA در این

بیماران در مقایسه با جمعیت عادی، فراوانی بیشتری دارند. بر اساس چنین مطالعاتی می‌توان odds ratio ابتلاء به یک بیماری را در افرادی که آلل‌های HLA مختلفی را به ارث می‌برند، تخمین زد (اغلب به عنوان خطر نسبی در نظر گرفته می‌شود) (جدول ۳-۱۵). قویترین اینگونه ارتباطات بین اسپوندیلیت انکیلوزان (ankylosing spondylitis) که یک بیماری التهابی و احتمالاً خودایمن مفاصل مهره‌ای است و آلل B27 از HLA کلاس I وجود دارد. در افرادی که دارای HLA-B27 هستند، احتمال ابتلا به اسپوندیلیت انکیلوزان بیش از ۱۰۰ برابر نسبت به افرادی که HLA-27 منفی هستند، می‌باشد. مکانیسم این بیماری و یا اساس ارتباط آن با HLA-B27 هیچکدام شناخته نشده‌اند. اخیراً توجه زیادی به ارتباط آلل‌های HLA-DR و HLA-DQ کلاس II با بیماری‌های خودایمن معطوف شده است، بیشتر به این دلیل که ژن‌های MHC کلاس II نسبت به ژن‌های MHC کلاس I، بیشتر با بیماری‌های خودایمن (و همچنین سایر اختلالات به واسطه سیستم ایمنی) در ارتباط هستند. مولکول‌های MHC کلاس II در گزینش و فعال‌شدن سلول‌های $CD4^+$ T نقش دارند و سلول‌های $CD4^+$ T تمامی پاسخ‌های ایمنی را در برابر آنتی‌ژن‌های پروتئینی تنظیم می‌کنند.

ارتباط آلل‌های HLA با بیماری‌های خودایمن ویژگی‌های متعددی دارد که حائز اهمیت می‌باشند.

- یک ارتباط HLA ـ بیماری را می‌توان با تعیین نوع یک لوکوس HLA به روش سرولوژیک مشخص کرد، ولی ارتباط واقعی ممکن است با آلل‌های دیگری باشد که با آلل تعیین‌شده پیوستگی دارند و همراه با آن به ارث می‌رسند. برای مثال، افرادی که یک آلل HLA-DR خاص (به طور فرضی، DR3) را دارند، ممکن است برای به ارث‌بردن یک آلل HLA-DQ خاص (به طور فرضی DQ5)، شانس بیشتری از توارث جداگانه و تصادفی این آلل‌ها (یعنی در حالت معمول) در جمعیت داشته باشند. این حالت نمونه‌ای از «پیوستگی غیرمعمول» (linkage disequilibrium) است. با تعیین نوع HLA ممکن است یک بیماری در ارتباط با DR3 به نظر برسد، در حالی که ارتباط سببی واقعی آن با DQ5 می‌باشد که همراه با DR3 به ارث رسیده است. این حقیقت بر مفهوم «هاپلوتیپ‌های گستردهٔ HLA» (extended HLA haplotypes) تأکید دارد که به مجموعه‌ای از ژن‌های پیوسته اعم از ژن‌های HLA کلاسیک و ژن‌های غیر - HLA مجاور اشاره می‌کند که تمایل دارند تا به صورت یک مجموعهٔ واحد به ارث برسند.
- در بسیاری از بیماری‌های خودایمن، پلی‌مورفیسم‌های نوکلئوتیدی مرتبط با بیماری، اسید آمینه‌هایی را کد می‌کنند که در شکاف‌های اتصالی پپتید با مولکول‌های MHC قرار می‌گیرند. این مشاهده چندان هم غیرقابل انتظار نیست چون اسیدهای آمینه پلی‌مورفیک مولکول MHC در داخل و مجاور شکاف‌ها قرار گرفته‌اند و ساختمان شکاف، تعیین‌کنندهٔ اصلی هر دو عملکرد مولکول‌های MHC یعنی عرضهٔ آنتی‌ژن و شناسایی توسط سلول‌های T می‌باشد (به فصل ۶ نگاه کنید).
- توالی‌های HLA مرتبط با بیماری در افراد سالم یافت می‌شوند. در واقع، اگر تمام افرادی را که دارای یک آلل HLA خاص مرتبط با بیماری هستند، تحت‌نظر قرار دهند، جمعیت کثیری از آنها هرگز به بیماری مبتلا نخواهند شد. بنابراین، بروز یک ژن HLA خاص به تنهایی سبب یا پیشگویی کنندهٔ هیچ بیماری خودایمنی نیست، بلکه ممکن است یکی از فاکتورهای متعددی باشد که در ایجاد خودایمنی دخالت دارند.
- وراثت برخی آلل‌های HLA مشخص باعث حفاظت در برابر ابتلا به برخی بیماری‌های خودایمن از قبیل دیابت تیپ I و آرتریت روماتوئید می‌شود.

مکانیسم‌هایی که مسئول ارتباط بیماری‌های خودایمن متعدد با آلل‌های HLA متفاوت هستند، هنوز روشن نیستند. در بیماری‌هایی که آلل‌های MHC خاصی باعث افزایش خطر بیماری می‌گردند، مولکول MHC مرتبط با بیماری ممکن است یک پپتید خودی را عرضه کند و سلول‌های T پاتوژنیک را فعال کند و این مسئله در بعضی از موارد ثابت شده است. اما در بیشتر موارد به یک سؤال کلیدی پاسخ داده نشده است: اینکه آیا مولکول HLA مرتبط با بیماری، آنتی‌ژن‌های خودی مربوط را متفاوت از مولکول‌های HLA غیرمرتبط با بیماری، عرضه می‌کند یا خیر. وقتی نشان داده می‌شود که یک آلل خاص، مصون‌کننده (protective) است،

فرض می‌شود که این آلل ممکن است گزینش منفی برخی سلول‌های T بالقوه پاتوژنیک را القاء نماید یا اینکه تکامل Tregها را افزایش دهد. اما شواهد روشنی در حمایت از هیچ کدام از فرضیه‌ها وجود ندارد.

پلی‌مورفیسم‌ها در ژن‌های غیر *HLA* در ارتباط با خودایمنی

تکنیک مطالعات همبستگی گسترده ژنومی (genome-wide association studies)، منجر به شناسایی فرضی پلی‌مورفیسم‌های نوکلئوتیدی (variants) از ژن‌های متعددی می‌شود که با بیماری‌های خودایمنی در ارتباط هستند؛ و این روند با تلاش‌های اخیر سکانس کردن (تعیین توالی) ژنوم توسعه یافته است. قبل از بحث در مورد ژن‌هایی که به صورت روشن تأیید شده‌اند، مهم است برخی خصوصیات کلی این ژن‌ها را خلاصه کنیم.

- همانگونه که قبلاً اشاره گردید احتمالاً همراهی چندین پلی‌مورفیسم ژنتیکی ارثی که با عوامل محیطی واکنش متقابل دارند، اختلالات ایمونولوژیکی را القاء می‌کند که منجر به خودایمنی می‌گردد.
- بسیاری از پلی‌مورفیسم‌های در ارتباط با بیماری‌های خودایمن مختلف در ژن‌هایی هستند که تکامل و تنظیم پاسخ‌های ایمنی را تحت تأثیر قرار می‌دهند. اگرچه این نتیجه‌گیری به نظر قابل پیش‌بینی می‌رسد، اما استفاده از روش‌های به کار برده شده برای شناسایی ژن‌های در ارتباط با خودایمنی را تقویت کرده است.
- پلی‌مورفیسم‌های مختلف می‌توانند یا در برابر توسعه بیماری محافظت کنند و یا بروز آن را افزایش دهند. روش‌های آماری استفاده شده برای مطالعات همبستگی گسترده ژنومی هر دو نوع ارتباط را آشکار ساخته‌اند.
- عمدهٔ پلی‌مورفیسم‌های مرتبط با بیماری در مناطق غیرکدکننده ژن‌ها قرار گرفته‌اند. این نشان می‌دهد که تعداد زیادی از پلی‌مورفیسم‌ها ممکن است بروز پروتئین‌های کدشده را تحت تأثیر قرار دهند.

برخی از چندین ژن مرتبط با بیماری‌های خودایمن انسانی که با آنالیز پیوستگی، مطالعات همبستگی گسترده ژنومی و سکانس کردن کل ژنوم مشخص گشته‌اند در جدول ۴-۱۵ نشان داده شده‌اند و برخی از آنها به طور خلاصه در ادامه مورد بحث قرار گرفته‌اند.

- ***PTPN22***. یک گونه (variant) از پروتئین تیروزین فسفاتاز PTPN22، که آرژینین در محل ۶۲۰ با یک تریپتوفان جایگزین می‌شود، با بیماری آرتریت روماتوئید، دیابت تیپ I، تیروئیدیت خودایمن و سایر بیماری‌های خودایمن ارتباط دارد. واریانت مرتبط با بیماری باعث ایجاد تغییراتی پیچیده در سیگنال‌رسانی در جمعیت‌های متعددی از سلول‌های ایمنی می‌شود. این که دقیقاً چگونه این تغییرات منجر به خودایمنی می‌شوند هنوز ناشناخته مانده است.
- ***NOD2***. پلی‌مورفیسم‌های این ژن با بیماری کرون، یک نوع از IBD ارتباط دارند. NOD2 یک سنسور سیتوپلاسمی (cytoplasmic sensor) برای پپتیدوگلیکان‌های باکتریایی است (فصل ۴ را ببینید) و در انواع متعددی از سلول‌ها، شامل سلول‌های اپی‌تلیال روده بارز می‌شود. فرض بر این است که پلی‌مورفیسم در ارتباط با بیماری، عملکرد NOD2 را کاهش می‌دهد و در نتیجه دفاع مؤثر در برابر میکروب‌های روده‌ای خاص فراهم نمی‌شود. در نتیجه، این میکروب‌ها قادر هستند که از اپی‌تلیوم عبور کنند و واکنش التهابی مزمن در دیواره روده ایجاد نمایند که یک علامت مشخصه IBD می‌باشد (فصل ۱۹ را ببینید). احتمالاً بیماری کرون، یک پاسخ تنظیم نشده به میکروب‌های کومنسال است که ویژگی‌های بیماری خودایمن را دارد.
- ***پروتئین‌های کمپلمان***. نقص ژنتیکی چندین پروتئین کمپلمان از جمله C1q، C2 و C4 (فصل ۱۳ را ببینید) در ارتباط با بیماری SLE دیده می‌شود. مکانیسم فرضی برای این همراهی این موضوع است که پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی و اجسام سلولی آپوپتوتیک در گردش خون در اثر فعال‌شدن کمپلمان است و در غیاب پروتئین‌های کمپلمان، این کمپلکس‌ها در خون تجمع می‌یابند و در بافت‌ها رسوب می‌کنند و آنتی‌ژن‌های سلول‌های مرده، باقی می‌مانند. همچنین شواهدی وجود دارد که فعال‌شدن کمپلمان سیگنال‌رسانی در سلول‌های

جدول ۴-۱۵. ژن‌های غیر از HLA انتخاب شده مرتبط با بیماری‌های خودایمن

ژن (پروتئین کد شده)	عملکرد پروتئین	بیماری
فاکتورهای سیگنال‌رسانی و نسخه‌برداری		
PTPN22	سیگنال‌رسانی TCR و BCR و سایرین	T1D، AITD، SLE، RA
BLK	فعال‌شدن سلول B	SLE
IRF5	تولید IFN نوع یک	SLE
TRAF1	تنظیم سیگنال‌رسانی TNFR، مسیر NF-κB	RA
STAT4	پاسخ IFN-γ	SLE، RA
ایمنی ذاتی		
NOD2	پذیرنده سیتوزولی برای پپتیدوگلیکان‌های باکتریایی	CD
C1QA، C2، C4 (C1q، C2 و C4 کمپلمان)	پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی و اجسام آپوپتوتیک؛ نقش در تولرانس سلول B؟	SLE
سایتوکاین‌ها، پذیرنده‌های سایتوکاینی، سیگنال‌رسانی سایتوکاین‌ها		
IL2	فعال‌شدن سلول T، حفظ Treg (IL-2)	بیماری سلیاک، RA، T1D
IL23R (پذیرنده IL23)	تمایز Th17	AS، CD، PSO، PSA
IL2RA (CD25)	فعال‌شدن سلول T، حفظ Treg	GD، T1D، MS
IL7RA (CD127)	بقای سلول‌های T بکر و خاطره	MS
IL12B (P40)	تمایز Th1	CD، PSO
IL10	مهار پاسخ‌های Th1	T1D، SLE، IBD
تنظیم لنفوسیت		
CTLA4	مهار سلول‌های T، عملکرد Treg	RA، T1D
FCGR2B (FcγRIIB)	فیدبک مهاری سلول‌های B	SLE
مربوط به اتوفاژی		
ATG16L1	اتوفاژی	CD
اتوآنتی‌ژن‌ها		
INS (انسولین)	آنتی‌ژن سلول‌های β جزایر	T1D
TSHR (پذیرنده هورمون تحریک کننده تیروئید)	آنتی‌ژن تیروئید	AITD
پردازش آنتی‌ژن یا آنزیم‌های اصلاح کننده		
ARTS1	برش پپتید برای مسیر MHC کلاس I	AS
PAD14	سیترولینه‌کردن پپتیدهای خودی	RA

جدول فوق لیست برخی لوکوس‌های ژن‌های غیر HLA را نشان می‌دهد که پلی‌مورفیسم آنها با بیماری‌های خودایمن متنوعی همراه است. پروتئین‌های کد شده زمانی که نام ژن با پروتئین یکسان نباشند، نشان داده شده‌اند. مثال‌های منتخب در متن توضیح داده شده‌اند.

AITD, autoimmune thyroid disease; AS, ankylosing spondylitis; BCRs, B cell receptors; CD, Crohn's disease; GD, Graves' disease; IL, interleukin; MHC, major histocompatibility complex; MS, multiple sclerosis; PSA, psoriatic arthritis; PSO, psoriasis; RA, rheumatoid arthritis; SLE, systemic lupus erythematosus; TCRs, T cell receptors; T1D, type 1 diabetes.

B را افزایش می‌دهد و باعث افزایش تولرانس می‌گردد اما فعال‌شدن سیستم کمپلمان توسط آنتی‌ژن‌های خودی و چگونگی آن مشخص نیست.

- ***پذیرنده IL-23 (IL-23R).*** برخی پلی‌مورفیسم‌ها در پذیرنده IL-23 با افزایش استعداد برای ابتلا به بیماری التهابی روده و بیماری پوستی پسوریازیس مرتبط می‌باشد، در حالی که پلی‌مورفیسم‌های دیگر باعث محافظت در برابر ابتلا به این بیماری‌ها می‌شوند. IL-23 یکی از سایتوکاین‌هایی است که در تکامل سلول‌های Th17، که واکنش‌های التهابی را تحریک می‌کنند، دخالت دارد (فصل ۱۰ را ببینید).
- ***CD25 (IL-2Rα).*** پلی‌مورفیسم‌هایی که بروز یا عملکرد CD25، زنجیرهٔ α از پذیرنده IL-2 را تحت تأثیر قرار می‌دهند با MS، دیابت تیپ I و سایر بیماری‌های خودایمن ارتباط دارند. احتمالاً این تغییرات در CD25، تولید و عملکرد Tregها را تحت تأثیر قرار می‌دهد، اگرچه شواهد قطعی برای یک ارتباط علّی بین اختلالات CD25، نقایص Treg و بیماری خودایمنی یافت نشده است.
- ***FcγRIIB.*** یک پلی‌مورفیسم در دومین غشاگذر این پذیرنده Fc مهاری که ایزولوسین را به ترئونین تغییر می‌دهد سیگنالینگ مهاری را مختل نموده و با بیماری SLE در انسان همراه است. حذف ژنتیکی این پذیرنده در موش نیز منجر به بیماری خودایمن شبه لوپوس می‌شود. مکانیسم احتمالی این بیماری نقص بازخورد (فیدبک) مهاری با واسطه آنتی‌بادی سلول‌های B است. **(فصل ۱۲ را ببینید)**
- ***ATG16L1.*** یک پلی‌مورفیسم همراه با از دست رفتن عملکرد (loss-of-function) باعث جایگزینی یک ترئونین در محل ۳۰۰ با یک آلانین می‌شود و با بیماری کرون مرتبط می‌باشد. ATG16L1 یکی از اعضای خانواده پروتئین‌هایی است که در اتوفاژی، که یک پاسخ سلولی به عفونت، محرومیت غذایی و شکل‌های دیگر استرس می‌باشد، دخالت دارد. این که چگونه این پلی‌مورفیسم در IBD دخیل است، شناخته نشده است. برخی مکانیسم‌های احتمالی در فصل ۱۹ مورد بحث قرار گرفته‌اند.
- ***انسولین.*** پلی‌مورفیسم‌ها در ژن انسولین که تعداد متغیری از توالی‌های تکراری (repeat sequences) را کد می‌کنند با دیابت تیپ I همراهی دارند. این پلی‌مورفیسم‌ها می‌توانند بروز تیموسی انسولین را تحت تأثیر قرار دهند. این فرضیه ارائه شده است که اگر پروتئین به علت پلی‌مورفیسم ژنتیکی، به میزان کم در تیموس بارز شود، سلول‌های T در حال تکامل اختصاصی برای انسولین ممکن است دچار گزینش منفی نشوند. این سلول‌ها در گنجینه ایمنی بالغ باقی می‌مانند و توانایی حمله به سلول‌های تولیدکننده انسولین جزایر β را دارند و دیابت ایجاد می‌کنند.

اگرچه ارتباطات ژنتیکی بسیاری با بیماری‌های خودایمنی گزارش شده است، اما یک چالش مداوم، مرتبط کردن پلی‌مورفیسم‌های ژنتیکی با پاتوژنز این بیماری‌ها می‌باشد.

اختلالات ارثی تک‌ژنی (مندلی) که خودایمنی ایجاد می‌کنند

مطالعات با مدل‌های موشی و بیماران، ژن‌های متعددی را شناسایی کرده‌اند که بر حفظ تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی قویاً تأثیر می‌گذارند (جدول ۵-۱۵). برخلاف پلی‌مورفیسم‌های کمپلکس که قبلاً توضیح داده شد، این نقایص ژنی منفرد مثال‌هایی از اختلالات مندلی هستند که در آنها موتاسیون نادر است اما نفوذ بالایی دارد، بنابراین اکثریت افراد دارای موتاسیون مبتلا هستند. بسیاری از این ژن‌ها قبلاً در این فصل در زمان بحث درباره مکانیسم‌های تحمل به خود اشاره شدند. اگرچه این ژن‌ها با بیماری‌های خودایمن نادر همراه هستند، اما شناسایی آنها اطلاعات ارزشمندی در مورد اهمیت مسیرهای متنوع در حفظ تحمل به خود فراهم کرده است. پروتئین‌های کد شده به وسیله این ژن‌ها در تحمل مرکزی *(AIRE)*، تولید سلول‌های T تنظیمی (*FOXP3*، *IL2* و *IL2R*)، آنرژی و عملکرد Tregها *(CTLA4)*، حذف محیطی لنفوسیت‌های B و T (*FAS* و *FASL*) و تنظیم سلول‌های T پاتوژنیک در بافت‌های مخاطی (*IL10R* و *IL10*) مشارکت دارند. هیچ یک از این موتاسیون‌ها در بیماری‌های خودایمن شایع، مشاهده نمی‌شوند.

جدول ۵-۱۵. نمونه‌هایی از موتاسیون‌های ژنی منفرد که منجر به بیماری‌های خودایمنی می‌شود

ژن	فنوتیپ موش حذف ژن شده یا موتاسیون یافته	مکانیسم شکست تحمل	بیماری انسانی
AIRE	تخریب اعضای اندوکرین با واسطه آنتی‌بادی‌ها و لنفوسیت‌ها	شکست تولرانس مرکزی	APS
C4	SLE	نقص در پاکسازی کمپلکس‌های ایمنی؛ شکست تولرانس سلول B	SLE
CTLA-4	لنفوپرولیفراسیون؛ ارتشاح سلول T در چند اندام؛ در ظرف ۳ تا ۴ هفته کشنده می‌باشد	عملکرد ناقص Tregs شکست آنرژی سلول T	بیماری‌های التهابی سیستمیک
FAS/FASL	آنتی DNA و سایر اتوآنتی‌بادی‌ها؛ نفریت کمپلکس ایمنی؛ آرتریت؛ لنفوپرولیفراسیون	نقص در حذف سلول‌های B و سلول‌های T $CD4^+$ خودواکنشگر	ALPS
FOXP3	ارتشاح لنفوسیتی اندام‌های متعدد، ضعیف‌شدن (wasting)	نقص Tregهای عملکردی	IPEX
IL10, IL10R	بیماری التهابی روده	نقص در کنترل پاسخ‌های ایمنی مخاطی	کولیت (موتاسیون‌های IL10R)
IL2; IL2RA/B	بیماری التهابی روده؛ اتوآنتی‌بادی‌های ضد اریتروسیت و ضد DNA	نقص در تکامل، بقاء یا عملکرد Tregها	بیماری خودایمن چندسیستمی
SHP1	اتوآنتی‌بادی‌های متعدد	شکست تنظیم منفی سلول‌های B	مشخص نیست

نقش این موتاسیون‌ها در ایجاد خودایمنی با استفاده از بیماری‌های وراثتی انسان و موش‌های حذف ژن شده اثبات شده است.

اختصارات:

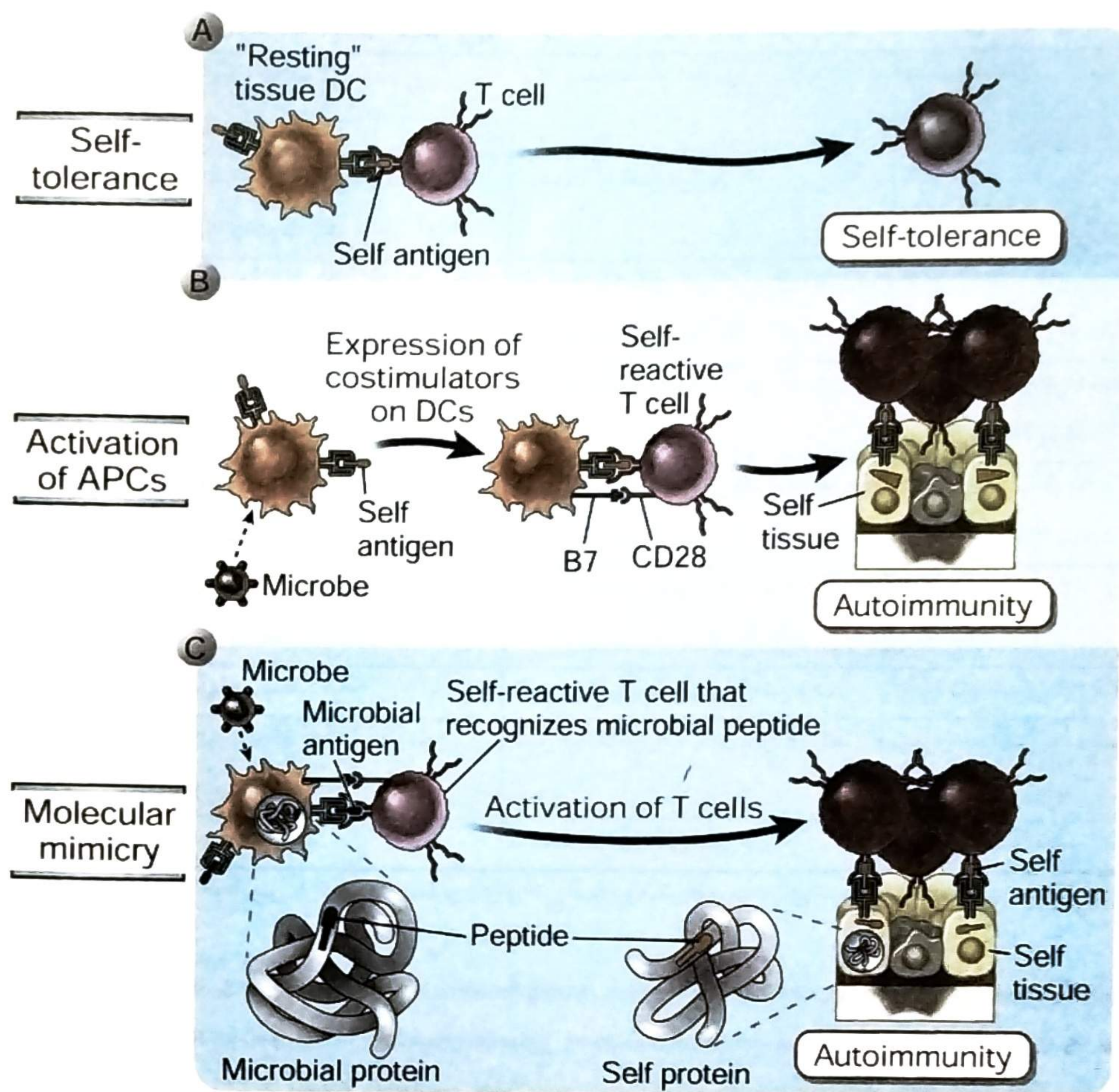
AIRE, autoimmune regulator gene; ALPS, autoimmune lymphoproliferative syndrome; APS, autoimmune polyendocrine syndrome; IL-2, interleukin-2 ; IPEX, immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy, X-linked syndrome; SHP-1, SH2-containing phosphatase 1; SLE, systemic lupus erythematosus; Tregs, regulatory T cells.

نقش عفونت‌ها در خودایمنی

عفونت‌های ویروسی و باکتریایی می‌توانند در بروز یا تشدید خودایمنی دخالت کنند. در بیماران و برخی مدل‌های حیوانی، اغلب همزمان یا پیش از آغاز بیماری‌های خودایمن، عفونت‌ها ظاهر می‌شوند. در بیشتر این موارد، میکروارگانیسم عفونی در ضایعات وجود ندارد و حتی بعد از بروز خودایمنی نیز در فرد قابل تشخیص نمی‌باشد. بنابراین، ضایعات خودایمنی ناشی از عامل عفونی نبوده بلکه در نتیجهٔ پاسخ‌های ایمنی میزبان به وجود می‌آیند که ممکن است میکروب سبب آغاز یا به هم‌خوردن تنظیم آنها شده باشد.

عفونت‌ها ممکن است با دو مکانیسم اصلی بروز خودایمنی را افزایش دهند (شکل ۱۴-۱۵).

- عفونت‌های بافت‌های خاص ممکن است باعث القای پاسخ‌های موضعی ایمنی ذاتی گردند که سبب فراخوانی لکوسیت‌ها به بافت‌ها و در نتیجه فعال‌شدن APCهای بافتی می‌شوند. این APCها کمک محرک‌ها را بارز می‌کنند و سایتوکاین‌های فعال‌کنندهٔ سلول T را ترشح می‌کنند که منجر به شکست تحمل سلول T می‌شود. بنابراین، عفونت منجر به فعال‌شدن سلول‌های T می‌شود که برای آنتی‌ژن‌های خودی و نه فقط پاتوژن عفونی اختصاصی هستند. اهمیت بروز نابجای کمک‌محرک‌ها در شواهد تجربی نشان داده شده است که در آنها ایمونیزاسیون موش‌ها با آنتی‌ژن‌های خودی به همراه ادجوان‌های قوی (که از میکروب‌ها تقلید می‌کنند) منجر به شکست تحمل به خود و تکامل بیماری



شکل ۱۴-۱۵. نقش عفونت‌ها در پیدایش خودایمنی. A. در حالت طبیعی، برخورد یک سلول T بالغ خودواکنشگر با یک آنتی‌ژن خودی ارائه‌شده توسط سلول APC در حال استراحت و فاقد کمک محرک منجر به تحمل محیطی به صورت آنرژی می‌شود (سایر مکانیسم‌های محتمل تحمل به خود نشان داده نشده است). **B.** میکروب‌ها با فعال‌نمودن APCها باعث بروز کمک‌محرک‌ها می‌شوند و در صورتی که این APCها آنتی‌ژن خودی را ارائه کنند سلول‌های T خودواکنشگر به جای تحمل، فعال می‌شوند. C. برخی آنتی‌ژن‌های میکروبی با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش متقاطع می‌دهند (تقلید مولکولی). در نتیجه، پاسخ‌های ایمنی آغازشده با میکروب‌ها، سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن خودی را فعال می‌کنند.

خودایمنی می‌شود. در سایر مدل‌های تجربی، آنتی‌ژن‌های ویروسی بارزشده در بافت‌ها مانند سلول‌های β جزیره‌ای، تحمل سلول T را القاء می‌کنند، اما عفونت سیستمیک موش‌ها با ویروس منجر به شکست تحمل و تخریب خودایمن سلول‌های تولیدکننده انسولین می‌شود. میکروب‌ها همچنین می‌توانند پذیرنده‌های شبه Toll (TLRs) روی DCها را اشغال کنند و منجر به تولید کمک‌محرک‌ها و سایتوکاین‌های فعال‌کننده لنفوسیت‌ها شوند و روی سلول‌های B خودواکنشگر منجر به تولید اتوآنتی‌بادی شوند. یک نقش سیگنال‌رسانی TLR در خودایمنی در مدل‌های موشی لوپوس نشان داده شده است.

- میکروب‌های عفونی ممکن است حاوی آنتی‌ژن‌هایی باشند که با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش متقاطع می‌دهند، بنابراین پاسخ‌های ایمنی در برابر میکروب‌ها احتمالاً منجر به واکنش‌هایی علیه آنتی‌ژن‌های خودی می‌شوند.

این پدیده **تقلید مولکولی** (molecular mimicry) نامیده می‌شود، زیرا آنتی‌ژن‌های میکروب‌ها با آنتی‌ژن‌های خودی واکنش متقاطع می‌دهند یا از آنها تقلید می‌کنند. یک نمونه از واکنش متقاطع ایمونولوژیک بین آنتی‌ژن‌های خودی و میکروبی تب روماتیسمی است که پس از عفونت‌های استرپتوکوکی ایجاد می‌شود و توسط آنتی‌بادی‌های ضداسترپتوکوکی که با پروتئین‌های میوکاردی واکنش متقاطع می‌دهند، ایجاد می‌شود. این آنتی‌بادی‌ها در قلب تجمع می‌یابند و میوکاردیت ایجاد می‌کنند. تعیین توالی DNA، قطعات کوتاه بسیار مشابهی را بین پروتئین‌های میوکاردی و پروتئین‌های استرپتوکوکی آشکار ساخته‌اند. به هر حال، اهمیت تشابهات محدود بین آنتی‌ژن‌های خودی و میکروب‌ها در بیماری‌های خودایمن شایع هنوز ثابت نشده است.

بعضی عفونت‌ها می‌توانند نقش محافظتی در ایجاد خودایمنی داشته باشند. مطالعات اپیدمیولوژی نشان می‌دهند که کاهش عفونت‌ها بروز دیابت تیپ I و MS را افزایش می‌دهند و مطالعات تجربی نشان می‌دهند که دیابت در موش‌های NOD، در صورتی که موش‌ها به عفونت مبتلا باشند، شدیداً به تأخیر می‌افتد. این موضوع که عفونت‌ها می‌توانند خودایمنی را تحریک کنند و در عین حال از بیماری‌های خودایمن ممانعت کنند، متناقض به نظر می‌رسد. مشخص نیست که چگونه عفونت‌ها می‌توانند بروز بیماری‌های خودایمن را کاهش دهند.

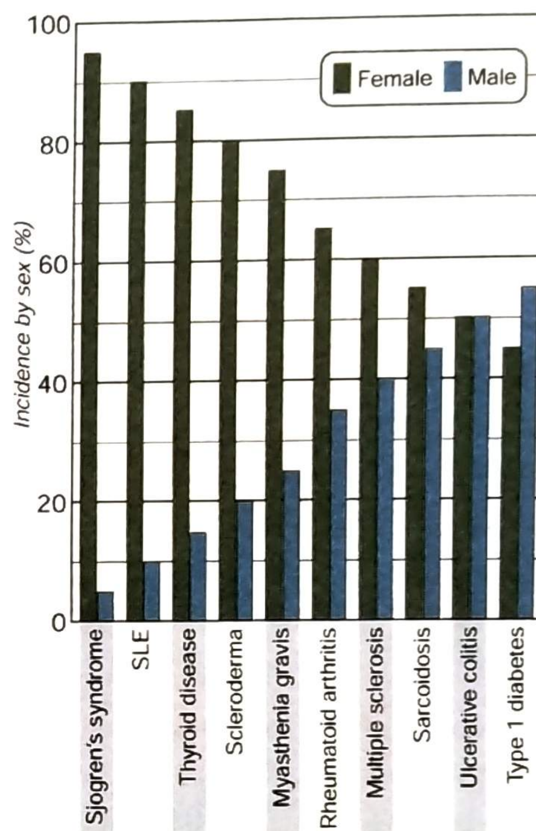
میکروبیوم (فلور میکروبی نرمال) جلدی و روده‌ای ممکن است ابتلا به بیماری‌های خودایمنی را تحت تأثیر قرار دهد. همان طور که در فصل ۱۴ بحث شد، میکروب‌های همزیست (commensal) که در انسان‌ها تجمع می‌یابند، اثرات مهمی در بلوغ و فعال‌سازی سیستم ایمنی دارند. این ایده توسط این یافته که در مدل‌های تجربی بیماری‌های خودایمنی، تغییرات میکروبیوم بر بروز و شدت بیماری تأثیر می‌گذارد حمایت شده است. این که تغییرات در میکروبیوم انسان بر بروز بیماری‌های خودایمن، مؤثر باشد، کمتر مشخص شده است که عمدتاً به علت تنوع ذاتی و پیچیدگی میکروبیوم‌های افراد می‌باشد.

سایر فاکتورها در خودایمنی

در بروز خودایمنی علاوه بر ژن‌های مستعدکننده و عفونت‌ها، فاکتورهای بسیاری نیز نقش دارند.

- ***تغییرات آناتومیک ایجاد شده در بافت‌ها در اثر التهاب (احتمالاً ثانویه به عفونت‌ها)، آسیب ایسکمیک یا تروما، منجر به ظهور آن دسته از آنتی‌ژن‌های خودی می‌شوند که به طور طبیعی از نظر سیستم ایمنی مخفی هستند.*** این آنتی‌ژن‌های مخفی نمی‌توانند سبب القای تحمل به خود شوند. بنابراین، اگر آنتی‌ژن‌های خودی که قبلاً مخفی بودند، آزاد شوند، می‌توانند با لنفوسیت‌های صلاحیت‌دار ایمنی وارد واکنش شده و پاسخ‌های ایمنی اختصاصی را القاء کنند. نمونه‌هائی از آنتی‌ژن‌های پنهان از نظر آناتومیکی در بافت‌هایی که تحت عنوان مصون از ایمنی (Immune-privileged) نامیده می‌شوند، شامل پروتئین‌های داخل چشمی و بیضه‌ای هستند (فصل ۱۴ را ببینید). تصور می‌شود که یووئیت (uveitis) و اورکیت (orchitis) بعد از ضربه به علت پاسخ‌های خودایمن نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی باشند که در اثر ضربه این آنتی‌ژن‌ها از محل طبیعی خود آزاد شده‌اند.
- ***جنسیت در بسیاری از بیماری‌های خودایمن نقش بازی می‌کند.*** بسیاری از بیماری‌های خودایمن در زنان بروز بیشتری از مردان دارند **(شکل ۱۵-۱۵)**. برای نمونه، زنان ده برابر بیشتر از مردان به SLE مبتلا می‌شوند. بیماری شبه ـ SLE در موش‌های F_1 (NZB×NZW) فقط در جنس ماده بروز می‌کند و به دنبال درمان با آندروژن بهبود می‌یابد. اینکه آیا این فراوانی در زنان ناشی از تأثیر هورمون‌های جنسی یا سایر فاکتورهای وابسته به جنس می‌باشد، به درستی مشخص نیست.

بیماری‌های خودایمن سخت‌ترین مشکلات علمی و بالینی را در ایمونولوژی داشته‌اند. دانش فعلی ما از مکانیسم‌های پاتوژنیک کامل نیست، به طوری که تئوری‌ها و نظریات همچنان بر واقعیات برتری دارند. امید است که با به کارگیری تکنیک‌های پیشرفتهٔ جدید و افزایش سریع دانش



شکل ۱۵-۱۵. توزیع جنسیتی بیماری‌های خودایمن غالب. این درصدها تقریبی و براساس داده‌های بروز تا سال ۲۰۰۰ است. به علاوه شکل شامل یک بیماری التهابی (سارکوئیدوز) است که تصور نمی‌شود جزو بیماری‌های خودایمنی باشد.

ما از تحمل به خود، بتوان پاسخ‌های روشن‌تر و دقیق‌تری به معمای خودایمنی داد.

خلاصه

- تحمل ایمونولوژیک بی‌پاسخی به یک آنتی‌ژن است که به دنبال تماس لنفوسیت‌های اختصاصی با آن آنتی‌ژن القاء می‌شود. ویژگی اصلی سیستم ایمنی طبیعی، تحمل به آنتی‌ژن‌های خودی است و شکست تحمل به خود منجر به بیماری‌های خودایمن می‌گردد. آنتی‌ژن‌ها ممکن است از راه‌هایی وارد شوند که به جای ایجاد ایمنی، تحمل را القاء کنند و از این موضوع برای جلوگیری و درمان رد پیوند و بیماری‌های خودایمن و بیماری‌های آلرژیک بهره‌برداری می‌شود.
- تحمل مرکزی در اندام‌های لنفاوی زایا (تیموس و مغز استخوان) در هنگام برخورد لنفوسیت‌های نابالغ با آنتی‌ژن‌های خودی حاضر در این اندام‌ها، القاء می‌شود. تحمل محیطی هنگامی به وجود می‌آید که لنفوسیت‌های بالغ، آنتی‌ژن‌های خودی را در بافت‌های محیطی و تحت شرایط خاص شناسایی کنند.
- تحمل مرکزی در لنفوسیت‌های T، هنگامی اتفاق می‌افتد که تیموسیت‌های نابالغ با پذیرنده‌های دارای میل پیوندی بالا برای آنتی‌ژن‌های خودی، این آنتی‌ژن‌ها را در تیموس شناسایی کنند. بعضی سلول‌های T نابالغ که با آنتی‌ژن‌های خودی در تیموس روبرو شده‌اند، می‌میرند (گزینش منفی) و بقیه به لنفوست‌های T تنظیمی $FOXP3^+$ تبدیل می‌شوند که پاسخ‌های ایمنی بر علیه آنتی‌ژن‌های خودی را در بافت‌های محیطی، کنترل می‌کنند.
- چندین مکانیسم برای تحمل محیطی سلول‌های T بالغ در نظر گرفته شده‌اند. در سلول‌های $CD4^+$ T، آنرژی به هنگام شناسایی آنتی‌ژن بدون کمک‌محرک‌های کافی یا به هنگام درگیری پذیرنده‌های مهاری نظیر CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte antigen 4) و PD-1 (programmed cell death protein-1) القاء می‌شود. Tregها، پاسخ‌های ایمنی را از طریق مکانیسم‌های متعددی، مهار می‌کنند. سلول‌های T که با آنتی‌ژن‌های خودی در غیاب سایر محرک‌ها روبرو شده یا به طور پی در پی تحریک شده‌اند، ممکن است از طریق آپوپتوز بمیرند.
- هنگامی که سلول‌های B نابالغ، آنتی‌ژن‌های خودی چندظرفیتی را در مغز استخوان شناسایی می‌کنند، تحمل مرکزی در لنفوسیت‌های B القاء می‌شود. نتیجه، کسب یک ویژگی جدید که ویرایش پذیرنده نامیده می‌شود، یا مرگ آپوپتوتیک سلول‌های B نابالغ می‌باشد. سلول‌های B بالغی که آنتی‌ژن‌های خودی را در بافت‌های محیطی و در غیاب یاری سلول‌های T شناسایی می‌کنند، ممکن است آنرژیک شوند و نهایتاً از طریق آپوپتوز می‌میرند یا این که به علت درگیرشدن پذیرنده‌های مهاری به طور عملکردی بی‌پاسخ می‌شوند.

- خودایمنی به علت شکست تحمل به خود یا تنظیم ناکافی لنفوسیت‌ها به وجود می‌آید. واکنش‌های خودایمنی با محرک‌های محیطی مانند عفونت‌ها در افراد مستعد از نظر ژنتیکی برانگیخته می‌شوند.
- بیشتر بیماری‌های خودایمنی، چندژنی (پلی‌ژنیک) هستند و ژن‌های مستعدکننده زیادی در گسترش بیماری نقش دارند. مهمترین این ژن‌ها، ژن‌های MHC هستند؛ تصور بر این است که سایر ژن‌ها در گزینش یا تنظیم لنفوسیت‌های خودواکنشگر دخالت دارند.
- عفونت‌ها با استفاده از مکانیسم‌های متعدد، استعداد ابتلا به بیماری‌های خودایمن را افزایش می‌دهند که شامل افزایش بروز کمک‌محرک‌ها در بافت‌ها و واکنش‌های متقاطع بین آنتی‌ژن‌های میکروبی و آنتی‌ژن‌های خودی می‌باشند. برخی از عفونت‌ها با مکانیسم‌های شناخته نشده می‌توانند از افراد در برابر خودایمنی محافظت نمایند.

SELECTED READINGS

*Indicates publications of historical interest, generally reporting the discovery of a phenomenon or process that was later shown to be of fundamental importance in the immune system. Many (but not all) of these discoveries led to Nobel Prizes for the discoverer(s). The nature of the discovery is summarized briefly in each reference.

Immunologic Tolerance and General Mechanisms

*Billingham RE, Brent L, Medawar PB. Actively acquired tolerance of foreign cells. *Nature*. 1953;172:603–606. *(The discovery that exposure of neonatal animals to cells from other animals induced a state of long-lived immunologic tolerance. Peter Medawar received the Nobel Prize for this work. See* https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/1960/medawar/lecture.*)*

Richards DM, Kyewski B, Feuerer M. Re-examining the nature and function of self-reactive T cells. *Trends Immunol*. 2016;37:114–125.

Schwartz RH. Historical overview of immunological tolerance. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4:a006908.

von Boehmer H, Melchers F. Checkpoints in lymphocyte development and autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2010;11:14–20.

Yi J, Kawabe T, Sprent J. New insights on T-cell self-tolerance. *Curr Opin Immunol*. 2019;63:14–20.

Central Tolerance

Anderson MS, Su MA. Aire expands: new roles in immune tolerance and beyond. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:247–258.

Cheng M, Anderson MS. Thymic tolerance as a key brake on autoimmunity. *Nat Immunol*. 2018;19:659–664.

Klein L, Robey EA, Hsieh CS. Central CD4(+) T cell tolerance: deletion versus regulatory T cell differentiation. *Nat Rev Immunol*. 2019;19:7–18.

Nemazee D. Mechanisms of central tolerance for B cells. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:281–294.

Stritesky GL, Jameson SC, Hogquist KA. Selection of self-reactive T cells in the thymus. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:95–114.

Anergy and Inhibitory Receptors

Anderson AC, Joller N, Kuchroo VK. LAG-3, TIM-3, and TIGIT: co-inhibitory receptors with specialized functions in immune regulation. *Immunity*. 2016;44:989–1004.

*Jenkins MK, Schwartz RH. Antigen presentation by chemically modified splenocytes induces antigen-specific T cell unresponsiveness in vitro and in vivo. *J Exp Med*. 1987;165:302–319. *(The discovery that chemically modified antigen-presenting cells, now known to be deficient in costimulators, induce T cell anergy.)*

Okazaki T, Chikuma S, Iwai Y, et al. A rheostat for immune responses: the unique properties of PD-1 and their advantages for clinical application. *Nat Immunol*. 2013;14:1212–1218.

Schildberg FA, Klein SR, Freeman GJ, Sharpe AH. Coinhibitory pathways in the B7-CD28 ligand-receptor family. *Immunity*. 2016;44:955–972.

Sharpe AH, Pauken KE. The diverse functions of the PD-1 inhibitory pathway. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:153–167.

Walker LS, Sansom DM. Confusing signals: recent progress in CTLA-4 biology. *Trends Immunol*. 2015;36:63–70.

Zhang Q, Vignali DA. Co-stimulatory and co-inhibitory pathways in autoimmunity. *Immunity*. 2016;44:1034–1051.

Regulatory T Cells

Bilate AM, Lafaille JJ. Induced CD4+FoxP3+ regulatory T cells in immune tolerance. *Annu Rev Immunol*. 2012;30:733–758.

Campbell DJ. Control of regulatory T cell migration, function, and homeostasis. *J Immunol*. 2015;195:2507–2513.

Chaudhry A, Rudensky AY. Control of inflammation by integration of environmental cues by regulatory T cells. *J Clin Invest*. 2013;123:939–944.

Deshmukh H, Way SS. Immunological basis for recurrent fetal loss and pregnancy complications. *Annu Rev Pathol*. 2019;14:185–210.

Dominguez-Villar M, Hafler DA. Regulatory T cells in autoimmune disease. *Nat Immunol*. 2018;19:665–673.

Georgiev P, Charbonnier LM, Chatila TA. Regulatory T cells: the many faces of FoxP3. *J Clin Immunol*. 2019;39:623–640.

Kalekar LA, Mueller DL. Relationship between CD4 regulatory T cells and anergy in vivo. *J Immunol*. 2017;198:2527–2533.

Klatzmann D, Abbas AK. The promise of low-dose interleukin-2 therapy for autoimmune and inflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*. 2015;15:283–294.

Panduro M, Benoist C, Mathis D. Tissue Tregs. *Annu Rev Immunol*. 2016;34:609–633.

Raffin C, Vo LT, Bluestone JA. Treg cell-based therapies: challenges and perspectives. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:158–172.

Ramsdell F, Ziegler SF. FoxP3 and scurfy: how it all began. *Nat Rev Immunol*. 2014;14:343–349.

Roncarolo MG, Gregori S, Bacchetta R, et al. The biology of T regulatory type 1 cells and their therapeutic application in immune-mediated diseases. *Immunity*. 2018;49:1004–1019.

Rosenblum MD, Way SS, Abbas AK. Regulatory T cell memory. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:90–101.

Sakaguchi S, Mikami N, Wing JB, et al. Regulatory T cells and human disease. *Annu Rev Immunol*. 2020;38:541–566.

*Sakaguchi S, Sakaguchi N, Asano M, et al. Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25): breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. *J Immunol*. 1995;155:1151–1164. *(The demonstration that CD4+ T cells expressing high levels of CD25 were essential for maintaining self-tolerance, giving birth to the field of regulatory T cells.)*

Savage PA, Klawon DEJ, Miller CH. Regulatory T cell development. *Annu Rev Immunol*. 2020;38:421–453.
Wing JB, Tanaka A, Sakaguchi S. Human FoxP3(+) regulatory T cell heterogeneity and function in autoimmunity and cancer. *Immunity*. 2019;50:302–316.
Suurmond J, Diamond B. Autoantibodies in systemic autoimmune diseases: specificity and pathogenicity. *J Clin Invest*. 2015;125:2194–2202.
Theofilopoulos AN, Kono DH, Baccala R. The multiple pathways to autoimmunity. *Nat Immunol*. 2017;18:716–724.

Apoptosis

Carrington EM, Tarlinton DM, Gray DH, et al. The life and death of immune cell types: the role of Bcl-2 anti-apoptotic molecules. *Immunol Cell Biol*. 2017;95:870–877.
Griffith TS, Ferguson TA. Cell death in the maintenance and abrogation of tolerance: the five Ws of dying cells. *Immunity*. 2011;35:456–466.
Nagata S. Apoptosis and clearance of apoptotic cells. *Annu Rev Immunol*. 2018;36:489–517.
Rieux-Laucat F, Magerus-Chatinet A, Neven B. The autoimmune lymphoproliferative syndrome with defective Fas or Fas-ligand functions. *J Clin Immunol*. 2018;38:558–568.
Spetz J, Presser AG, Sarosiek KA. T cells and regulated cell death: kill or be killed. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2019;342:27–71.

Mechanisms of Autoimmunity: General Concepts

Banchereau R, Cepika AM, Banchereau J, Pascual V. Understanding human autoimmunity and autoinflammation through transcriptomics. *Annu Rev Immunol*. 2017;35:337–370.
Bluestone JA, Bour-Jordan H, Cheng M, Anderson M. T cells in the control of organ-specific autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015;125:2250–2260.
Rosen A, Casciola-Rosen L. Autoantigens as partners in initiation and propagation of autoimmune rheumatic diseases. *Annu Rev Immunol*. 2016;34:395–420.
Rosenblum MD, Remedios KA, Abbas AK. Mechanisms of human autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015;125:2228–2233.
Rubin SJS, Bloom MS, Robinson WH. B cell checkpoints in autoimmune rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*. 2019;15:303–315.

Mechanisms of Autoimmunity: Genetics

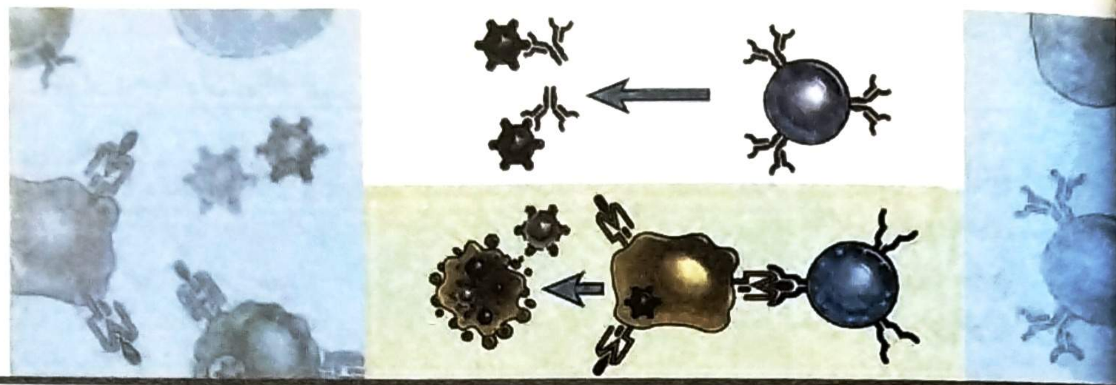
Cheng MH, Anderson MS. Monogenic autoimmunity. *Annu Rev Immunol*. 201230:393–427.
Dendrou CA, Petersen J, Rossjohn J, Fugger L. HLA variation and disease. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:325–339.
Inshaw JRJ, Cutler AJ, Burren OS, et al. Approaches and advances in the genetic causes of autoimmune disease and their implications. *Nat Immunol*. 2018;19:674–684.
Lenardo M, Lo B, Lucas CL. Genomics of immune diseases and new therapies. *Annu Rev Immunol*. 2016;34:121–149.
Marson A, Housley WJ, Hafler DA. Genetic basis of autoimmunity. *J Clin Invest*. 2015;125:2234–2241.
Zenewicz LA, Abraham C, Flavell RA, Cho JH. Unraveling the genetics of autoimmunity. *Cell*. 2010;140:791–797.

Mechanisms of Autoimmunity: Environmental Factors

Bach JF. The hygiene hypothesis in autoimmunity: the role of pathogens and commensals. *Nat Rev Immunol*. 2018;18:105–120.
Belkaid Y, Hand TW. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*. 2014;157:121–141.
Haase S, Haghikia A, Wilck N, et al. Impacts of microbiome metabolites on immune regulation and autoimmunity. *Immunology*. 2018;154:230–238.
Palm NW, de Zoete MR, Flavell RA. Immune-microbiota interactions in health and disease. *Clin Immunol*. 2015;159:122–127.
Rose NR. Negative selection, epitope mimicry and autoimmunity. *Curr Opin Immunol*. 2017;49:51–55.

فصل

۱۶



ایمنی در برابر میکروب‌ها

در فصل‌های گذشته، ما حفاظت در برابر عفونت‌ها را به عنوان عملکرد فیزیولوژیک اصلی سیستم ایمنی مدنظر قرار دادیم و پاسخ‌های ایمنی را در قالب پاسخ به میکروب‌ها مورد بحث قرار دادیم. در این فصل ما این اطلاعات را جمع‌بندی کرده و ویژگی‌های اساسی مصونیت در برابر انواع مختلف میکروارگانیسم‌های پاتوژن و نیز چگونگی مقاومت میکروب‌ها در برابر مکانیسم‌های دفاعی میزبان را مورد بحث قرار می‌دهیم.

شکل‌گیری بیماری عفونی در یک فرد مستلزم واکنش‌های پیچیده‌ای است که بین میکروب و میزبان روی می‌دهد. رخدادهای کلیدی که طی عفونت اتفاق می‌افتند عبارتند از: ورود میکروب، تهاجم و تجمع (colonization) در

بافت‌های میزبان، فرار از چنگال ایمنی میزبان، آسیب بافتی یا اختلال در عملکرد بافت. میکروب‌ها با کشتن سلول‌هایی از میزبان که آلوده می‌شوند یا با آزاد ساختن سم، می‌توانند باعث ایجاد آسیب بافتی و اختلالات عملکردی در سلول‌ها و بافت‌های مجاور و یا دورتر که آلوده نیستند، گردند و بیماری ایجاد کنند. به علاوه، میکروب‌ها اغلب از طریق تحریک پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو که علاوه بر کشتن میکروب‌ها، می‌توانند منجر به آسیب و اختلال عملکرد بافت‌های طبیعی نیز گردند، باعث ایجاد بیماری می‌شوند. ویرولانس میکروارگانیسم‌ها توسط ویژگی‌های متعدد آنها مشخص می‌شود و مکانیسم‌های گوناگونی در پاتوژنز بیماری‌های عفونی مشارکت می‌کنند. هدف این کتاب بررسی پاتوژنز میکروبی نیست. بحث ما بیشتر بر روی پاسخ‌های ایمنی میزبان در برابر میکروارگانیسم‌های پاتوژن متمرکز است.

مروری بر پاسخ‌های ایمنی در برابر میکروب‌ها

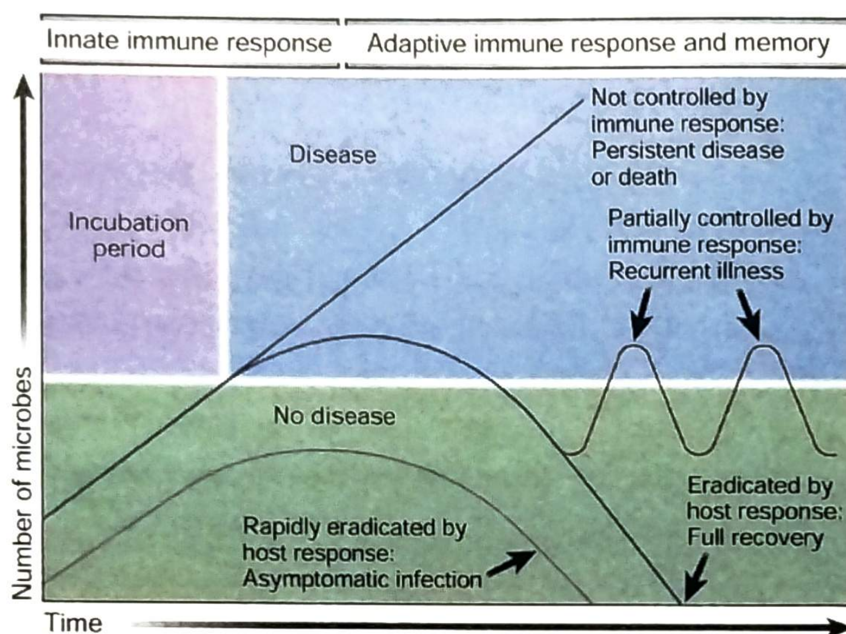
میکروب‌ها می‌توانند منجر به درجات متغیری از شدت و مزمن‌بودن بیماری گردند (شکل ۱-۱۶). در بسیاری موارد، عفونت بدون علامت است و بدون مداخله برطرف می‌شود. یک پاسخ ایمنی معمول میزبان به سرعت توسط عفونت آغاز می‌گردد، همگام با پاکسازی عفونت کاهش می‌یابد و سلول‌های خاطره‌ای باقی می‌گذارد که می‌توانند محافظت طولانی‌مدت ایجاد کنند. زمانی که پاسخ میزبان قادر به از بین بردن میکروب نباشد، ناخوشی‌های راجعه (recurrent illnesses) رخ می‌دهد و یا حتی ممکن است منجر به بیماری (disease) گردد. اگرچه واکنش‌های دفاعی میزبان در برابر میکروب‌ها متعدد و متنوع هستند ولی ایمنی در برابر میکروب‌ها چندین ویژگی کلی دارد.

دفاع در برابر میکروب‌ها توسط مکانیسم‌های اجرایی ایمنی ذاتی و آداپتیو انجام می‌شود. ایمنی ذاتی، دفاع اولیه را فراهم می‌آورد و ایمنی آداپتیو واکنش‌های قویتر و پایدارتر و همچنین محافظت در مقابل عفونت مجدد توسط همان میکروب را ایجاد می‌کند. بسیاری از میکروب‌های بیماریزا به گونه‌ای تکامل یافته‌اند که در مقابل مکانیسم‌های دفاعی ذاتی، مقاومت می‌کنند و مصونیت در برابر این میکروب‌ها تا حد زیادی به پاسخ‌های ایمنی آداپتیو بستگی دارد. پاسخ‌های آداپتیو، حتی در مقابل میکروب‌های خطرناک (مهلک) هم مؤثر می‌باشند، زیرا در طی این پاسخ‌ها تعداد زیادی سلول‌های مجری و مولکول‌های آنتی‌بادی تولید می‌شوند که میکروب‌ها را از بین می‌برند و نیز سلول‌های خاطره‌ای ایجاد می‌شوند که سبب محافظت فرد در برابر عفونت‌های بعدی می‌گردند. با این وجود، شکل‌گیری کامل پاسخ‌های ایمنی آداپتیو به طور معمول چندین روز طول می‌کشد (زمان لازم برای تکثیر لنفوسیت‌های بکر و تمایز آنها به سلول‌های مجری)، و ایمنی ذاتی دفاع ضروری را در این بازهٔ زمانی فراهم می‌کند.

سیستم ایمنی به منظور دفاع مؤثر در برابر عوامل عفونی، به میکروب‌های مختلف از راه‌های تخصصی و مشخصی پاسخ می‌دهد. میکروب‌های متفاوت به مکانیسم‌های مختلفی برای حذف نیاز دارند و سیستم ایمنی آداپتیو برای ایجاد پاسخ مناسب در برابر انواع متنوع میکروب‌ها تکامل یافته است. تولید زیرگروه‌های مختلف از سلول‌های مجری $TCD4^{+}$ (فصل ۱۰ را ببینید) و تولید ایزوتیپ‌های مختلف آنتی‌بادی (فصل ۱۲ را ببینید) مثال‌های خوبی از تخصصی عمل کردن ایمنی آداپتیو هستند.

توانایی میکروب‌ها در فرار از چنگال مکانیسم‌های اجرائی ایمنی یا مقاومت در برابر آنها، بقاء و بیماریزایی میکروب در بدن میزبان را تحت تأثیر قرار می‌دهد. همانطوری که در این فصل خواهیم دید، میکروارگانیسم‌ها برای بقاء خود در برابر مکانیسم‌های پرقدرت دفاع ایمونولوژیک، مکانیسم‌های گوناگونی را توسعه داده‌اند. میکروب‌های عفونت‌زا و سیستم ایمنی با هم تکامل یافته‌اند و در مبارزهٔ دائمی برای بقاء قرار دارند. تعادل بین استراتژی‌های میکروبی جهت مقاومت در ایمنی و پاسخ‌های ایمنی میزبان، نتیجهٔ نهایی عفونت‌ها را مشخص می‌کند.

برخی از میکروب‌ها عفونت نهفته یا دائم ایجاد می‌کنند که در آن سیستم ایمنی، میکروب را کنترل کرده اما حذف نمی‌کند. ویروس‌های متعددی مخصوصاً DNA ویروس‌های خانواده هرپس و پاکس‌ویروس و برخی باکتری‌های درون سلولی قادر به ایجاد عفونت‌های نهفته هستند. در عفونت‌های نهفته ویروسی، DNA ویروس در



شکل ۱-۱۶. پیشرفت و پیامد عفونت‌ها. اغلب عفونت‌ها یک دورهٔ کمون دارند که متعاقب آن بیماری ایجاد می‌شود؛ در صورتی که پاسخ میزبان مؤثر باشد این بیماری ممکن است کوتاه‌مدت باشد و در صورتی که پاسخ به اندازهٔ کافی، عفونت را کنترل نکند، بیماری ممکن است پیشرونده و مزمن باشد.

ژنوم سلول‌های آلوده باقی می‌ماند بدون اینکه ویروس عفونت‌زا ایجاد گردد. در عفونت‌های ماندگار باکتریایی مانند توبرکولوز، باکتری می‌تواند داخل وزیکول‌های فاگوسیتی ماکروفاژهای آلوده باقی بماند. در تمامی این موارد، برخی میکروب‌های نهفته می‌توانند در شرایطی فعال شده و شروع به تکثیر نمایند، به ویژه اگر سیستم ایمنی به هر دلیل ضعیف شده باشد.

آسیب بافتی و بیماری که در بسیاری از عفونت‌ها ایجاد می‌شوند، ممکن است در اثر پاسخ میزبان به میکروب ایجاد شوند و نه خود میکروب. اگرچه مکانیسم‌های ایمنی برای بقای میزبان ضروری می‌باشند اما توانایی ایجاد آسیب به خود میزبان را نیز دارند.

نقایص ارثی و اکتسابی در ایمنی ذاتی و آداپتیو، علل مهم استعداد به عفونت‌ها هستند. دلایل اکتسابی رایج برای نقص ایمنی شامل عفونت ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) و سرکوب ایمنی از طریق داروها به منظور درمان بیماری‌های خودایمنی و التهابی یا ممانعت از رد پیوند می‌باشد. اگرچه کمتر شایع است ولی تعداد زیادی سندرم‌های نقص ایمنی ارثی که از طریق موتاسیون در ژن‌های منفرد ایجاد شده‌اند، وجود دارند که پیامد بالینی اصلی آنها افزایش عفونت‌ها می‌باشد. علاوه بر این موارد، نقایص نامحسوس و کمتر شناخته شده در سیستم دفاعی میزبان نیز ممکن است زمینه‌ساز عفونت‌های شایع گردد. نقایص ایمنی به تفصیل در فصل ۲۱ شرح داده خواهند شد. افراد مسن نیز، احتمالاً به دلیل کاهش پاسخ‌های ایمنی آداپتیو افزایش مستعد ابتلا به عفونت هستند. به طور متناقضی، با افزایش سن، ممکن است بدون وجود محرک‌های آشکاری التهاب افزایش یابد.

عفونت‌ها در جمعیت، پاسخ‌های ایمنی را بر می‌انگیزند که موجب برقراری ایمنی جمعی (herd immunity) می‌گردد. ایمنی جمعی سبب حفاظت در برابر گسترش عفونت می‌شود. از طرف دیگر، عفونت‌های نوظهور تا حدی به دلیل فقدان ایمنی جمعی می‌توانند گسترش یابند و منجر به اپیدمی و پاندمی گردند. اغلب این عفونت‌های جدید توسط ویروسها که سویه‌های جدیدی را از طریق بازآرایی بین ژنوم‌های سویه‌های انسانی و سویه‌های حیوانی ایجاد می‌کنند، به وجود آمده‌اند (این روند در ادامه، در جایی

که چگونگی فرار ویروس‌های آنفلوانزا از دفاع ایمنی می‌پردازیم، با جزئیات بیشتری شرح داده شده است.) تخمین زده می‌شود در کشنده‌ترین پاندمی تاریخ اخیر که توسط ویروس آنفلوانزا در سال ۱۹۱۸ تا ۱۹۲۰ ایجاد شده بود، ۲۰ تا ۵۰ میلیون نفر در اروپای غربی و دیگر مناطق دنیا از بین رفته‌اند. اخیراً، عفونت‌های گسترده توسط کروناویروس عامل سندرم زجر تنفسی حاد (SARS) در ۲۰۰۲؛ یک سویهٔ جدید آنفلوانزا در ۲۰۰۹؛ کروناویروس عامل سندرم تنفسی خاور میانه‌ای (MERS) که در ۲۰۱۲ پدیدار شد، ویروس زیکا (Zika virus) در ۲۰۱۵ (که نقایص نورولوژیک در نوزادان ایجاد می‌کند)؛ و کروناویروس SARS-CoV-2 از ۲۰۱۹ به بعد (که بیماری به نام COVID-19 ایجاد می‌کند)، ایجاد شده‌اند. گسترش سریع پاندمی COVID-19 که منجر به بیش از ۲ میلیون مرگ تا ابتدای سال ۲۰۲۱ و اختلالات اساسی در جوامع جهانی شده است، نشان‌دهندهٔ خطر شدید عفونت‌های نوظهور در جمعیت‌های فاقد ایمنی قبلی می‌باشد.

آنالیز پاسخ‌های ایمنی یک آزمون بالینی ارزشمند برای عفونت‌ها می‌باشد. اندازه‌گیری آنتی‌بادی‌های سرمی اختصاصی برای میکروب‌های خاص، مفیدترین آزمایش می‌باشد. این روش برای تشخیص عفونت‌هایی که در آنها میکروب قابل کشت نبوده، توسط آزمون‌های مولکولی در خون قابل تشخیص نمی‌باشد یا در بافت‌هایی حضور دارد که به آسانی در دسترس نیست، کمک کننده می‌باشد. حضور آنتی‌بادی‌های ایمونوگلبولین M (IgM) شاخص عفونت اخیر است، در حالی که حضور IgG به تنهایی عفونت قبلی را نشان می‌دهد، که نشان‌دهندهٔ ترتیب تولید ایزوتایپ آنتی‌بادی (IgM و به دنبال آن IgG) در پاسخ به هرگونه ایمیونیزاسیون می‌باشد (فصل ۱۲ را ببینید). دیگر آزمایش‌ها شامل سنجش‌های پاسخ‌های سلول T می‌باشد، نظیر تست‌هایی برای واکنش‌های پوستی به آنتی‌ژن‌های میکروبی و رهاسازی سایتوکاین (برای مثال اینترفرون γ [IFN-γ]) پس از فعال‌سازی سلول‌های خون محیطی با آنتی‌ژن‌ها، که برای تشخیص عفونت با **Mycobacterium tuberculosis** استفاده می‌شود.

در این فصل، ویژگی‌های اصلی ایمنی در برابر پنج گروه اصلی از میکروارگانیسم‌های بیماریزا را، مدنظر قرار می‌دهیم: باکتری‌های برون سلولی، باکتری‌های درون سلولی، قارچ‌ها، ویروس‌ها، تک‌یاخته‌ها و انگل‌های پرسلولی (جدول ۱-۱۶؛ جدول ۴-۱۶ را نیز جلوتر در این فصل ببینید). این جداسازی زمینهٔ مفیدی برای بحث در مورد ایمنی فراهم می‌کند، زیرا پاسخ ایمنی غالب به هر کدام از این نوع عفونت‌ها متفاوت می‌باشد. ما از اصطلاحات باکتری‌های برون سلولی و درون سلولی استفاده می‌کنیم به منظور این که نشان دهیم ارگانیسم‌ها در کجا بقاء و تکثیر می‌یابند، حتی باکتری‌های خارج سلولی زمانی که به درون فاگوسیت‌ها بلعیده می‌شوند، داخل سلولی می‌شوند، اما آنها درون فاگوسیت‌ها زنده نمی‌مانند. بحث ما در مورد پاسخ‌های ایمنی در برابر این میکروب‌ها، واهمیت فیزیولوژیک اعمال اجرایی لنفوسیت‌ها را که در فصل‌های قبلی مطرح شده‌اند، نمایان می‌سازد.

ایمنی در برابر باکتری‌های برون سلولی

باکتری‌های برون سلولی از توانایی تکثیر در خارج از سلول‌های بدن میزبان نظیر گردش خون، بافت‌های همبند و انواع فضاهای بافتی نظیر لومن مجاری هوایی و گوارشی برخوردار هستند. بسیاری از گونه‌های مختلف باکتری‌های برون سلولی، بیماریزا هستند و با دو مکانیسم اصلی بیماری ایجاد می‌کنند. نخست آنکه این باکتری‌ها با ایجاد التهاب در ناحیهٔ عفونت، آسیب بافتی ایجاد می‌کنند. دوم آنکه، باکتری‌ها سم (توکسین) تولید می‌کنند که اثرات پاتولوژیک متنوعی دارند. توکسین‌ها شامل اندوتوکسین که کمپلکس لیپوپلی‌ساکارید (LPS) در دیواره سلولی باکتری‌های گرم منفی است و اگزوتوکسین‌ها که توسط بسیاری از باکتری‌ها ترشح می‌گردند، می‌باشند. اندوتوکسین ماکروفاژها و دیگر سلول‌ها را فعال می‌کند و موجب تحریک تولید سایتوکاین‌ها می‌گردد، این سایتوکاین‌ها دفاع میزبان را میانجی می‌کنند و همچنین می‌توانند ایجاد بیماری کنند. بسیاری از اگزوتوکسین‌ها، سایتوتوکسیک هستند و سلول‌های میزبان را می‌کشند و سایرین از طریق مکانیسم‌های مختلف ایجاد بیماری می‌کنند. برای مثال توکسین دیفتری، سنتز پروتئین را در سلول‌های آلوده متوقف می‌کند، توکسین وبا (cholera) در انتقال یون و آب مداخله می‌کند، توکسین کزاز انتقال عصبی - عضلانی را مهار می‌کند و توکسین آنتراکس (anthrax) چندین مسیر انتقال سیگنال بیوشیمیایی مهم را در سلول‌های آلوده مختل می‌کند.

جدول ۱-۱۶. نمونه‌هایی از میکروب‌های پاتوژن[a]

میکروب	مثال‌هایی از بیماری‌های انسانی	مکانیسم‌های آسیب‌زایی
باکتری‌های برون سلولی		
استافیلوکوک اورئوس	عفونت‌های پوستی و بافت نرم، آبسه ریوی سیستمیک: سندرم شوک توکسیک، مسمومیت غذایی	عفونت‌های پوستی: التهاب حاد ناشی از سموم؛ مرگ سلولی در اثر سم‌های تولیدکننده منفذ سیستمیک: تولید سایتوکاین‌هایی که موجب نکروز جلدی، شوک و اسهال می‌گردند توسط لنفوسیت‌های T در اثر تحریک با توکسین (سوپرآنتی‌ژن)
استرپتوکوک پیوژن (گروه A)	فارنژیت عفونت‌های پوستی: زردزخم، باد سرخ، سلولیت سیستمیک: مخملک	التهاب حاد در اثر سموم مختلف (به طور مثال استرپتولیزین O غشاهای سلولی را آسیب می‌زند)
استرپتوکوک پنومونی (پنوموکوک)	پنومونی، مننژیت	التهاب حاد در اثر اجزاء دیواره سلولی؛ پنومولیزین مشابه استرپتولیزین O می‌باشد
اشریشیا کلی	عفونت مجاری ادراری، گاستروآنتریت، شوک سپتیک	سموم بر روی اپی‌تلیال روده اثر می‌نماید و ترشح کلر و آب را افزایش می‌دهد، آندوتوکسین (LPS) ترشح سایتوکاین‌ها از ماکروفاژها را تحریک می‌کند
ویبریوکلرا	اسهال (وبا)	سم وبا زیرواحد پروتئین G را ADP ریبوزیله می‌کند تا cAMP در سلول‌های اپی‌تلیال روده افزایش یابد که منجر به ترشح یون‌های کلر و از دست دادن آب زیاد می‌شود
کلستریدیوم تتانی	کزاز	سم کزاز با اتصال به صفحه انتهایی اعصاب حرکتی در محل اتصال عصب ـ عضله موجب انقباض غیرقابل برگشت عضله می‌شود
کورینه‌باکتریوم دیفتریه	دیفتری	سم دیفتری فاکتور طویل‌سازی ۲ (EF-2) را ADP ریبوزیله کرده و سنتز پروتئین را مهار می‌نماید
باکتری‌های درون‌سلولی اختیاری		
مایکوباکتریوم توبرکولوزیس	سل	فعال‌شدن ماکروفاژ به التهاب گرانولوماتوز و تخریب بافتی می‌انجامد
سالمونلا تیفی	حصبه	انتروکولیت
نایسریا مننژیتیدیس (مننگوکوک)	مننژیت	التهاب حاد و بیماری سیستمیک در اثر توکسین قوی
لیستریا مونوسایتوژنز	لیستریوزیس	لیستریولیزین، غشا سلولی را تخریب می‌نماید
لژیونلا پنوموفیلا	بیماری لژیونرها	سایتوتوکسین سلول را تخریب می‌نماید و موجب آسیب به بافت ریه و التهاب می‌شود
باکتری‌های درون سلولی اجباری		
مایکوباکتریوم لپره	جذام	ضایعات گرانولوماتوز یا مخربی که با درجات متفاوتی از پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول همراه هستند.
کلامیدیا	عفونت‌های چشمی و ادراری تناسلی	التهاب حاد
ریکتزیا	تیفوس، سایر بیماری‌ها	اختلال عملکرد و عفونت اندوتلیال

جدول ۱-۱۶. نمونه‌هائی از میکروب‌های پاتوژن (ادامه)

میکروب	مثال‌هایی از بیماری‌های انسانی	مکانیسم‌های آسیب‌زایی
قارچ‌های خارج سلولی		
کاندیدا آلبیکانس	کاندیدیازیس	التهاب حاد؛ به پروتئین‌های کمپلمان متصل می‌شود
آسپرژیلوس فومیگاتوس	آسپرژیلوزیس	تهاجم و ترومبوز عروق خونی که منجر به نکروز ایسکمیک و آسیب سلولی می‌شود
قارچ‌های داخل سلولی		
هیستوپلاسما کپسولاتوم	هیستوپلاسموزیس	عفونت ریه موجب التهاب گرانولوماتوز می‌شود.
پنوموسیستیس جیروسی	پنومونی	اختلال در پاکسازی ماکروفاژ در شرایط مختل ایمنی سلول T منجر به التهاب آلوئولی می‌شود.
کریپتوکوکوس نئوفرمنس	کریپتوکوکوزیس	فاکتورهای بیماری‌زای مختلف
ویروس‌ها		
پولیو	پولیومیلیت	سنتز پروتئین در سلول میزبان را مهار می‌نماید (به نورون‌های حرکتی در شاخ قدامی نخاع تمایل دارد)
آنفلوانزا	پنومونی	سنتز پروتئین در سلول میزبان را مهار می‌نماید (به سلول‌های اپی‌تلیال مژه‌دار تمایل دارد)
هاری	آنسفالیت	سنتز پروتئین در سلول میزبان را مهار می‌نماید (به اعصاب محیطی تمایل دارد)
هرپس سیمپلکس	عفونت‌های هرپس متنوع (جلدی، سیستمیک)	سنتز پروتئین در سلول میزبان را مهار می‌نماید؛ اختلال عملکردی در سلول‌های ایمنی
هپاتیت (A، B و C)	هپاتیت ویروسی	پاسخ CTL میزبان به هپاتوسیت‌های آلوده
ویروس اپشتین ـ بار	مونونوکلئوز عفونی؛ تکثیر لنفوسیت‌های B، لنفوم	عفونت حاد: لیز سلولی (به لنفوسیت B تمایل دارد) عفونت نهفته: تحریک تکثیر لنفوسیت B
HIV	AIDS	متعدد: کشتن لنفوسیت‌های $CD4^+$ T؛ اختلال عملکردی در سلول‌های ایمنی (به فصل ۲۰ مراجعه کنید)

a. مثال‌هایی از میکروب‌های بیماریزا از گروه‌های مختلف همراه با خلاصه‌ای از مکانیسم‌های شناخته شده یا فرضی از آسیب بافتی و بیماری‌ها فهرست شده‌اند. باکتری‌های درون سلولی اختیاری می‌توانند درون یا بیرون سلول‌ها زندگی کنند، در حالی که ارگانیسم‌های درون سلولی اجباری فقط درون سلول‌ها می‌توانند زنده مانده و تکثیر کنند. نمونه‌های انگلی در جدول ۴-۱۶ آورده شده‌اند.

ADP، آدنوزین دی‌فسفات؛ AIDS، سندرم نقص ایمنی اکتسابی؛ cAMP، آدنوزین مونوفسفات حلقوی؛ CTL، لنفوسیت T سایتوتوکسیک؛ HIV، ویروس نقص ایمنی انسان؛ LPS، لیپوپلی‌ساکارید.

ایمنی ذاتی در برابر باکتری‌های برون سلولی

مهمترین مکانیسم‌های ایمنی ذاتی در برابر باکتری‌های برون سلولی، فاگوسیتوز، فعال‌شدن کمپلمان، و پاسخ التهابی می‌باشند.

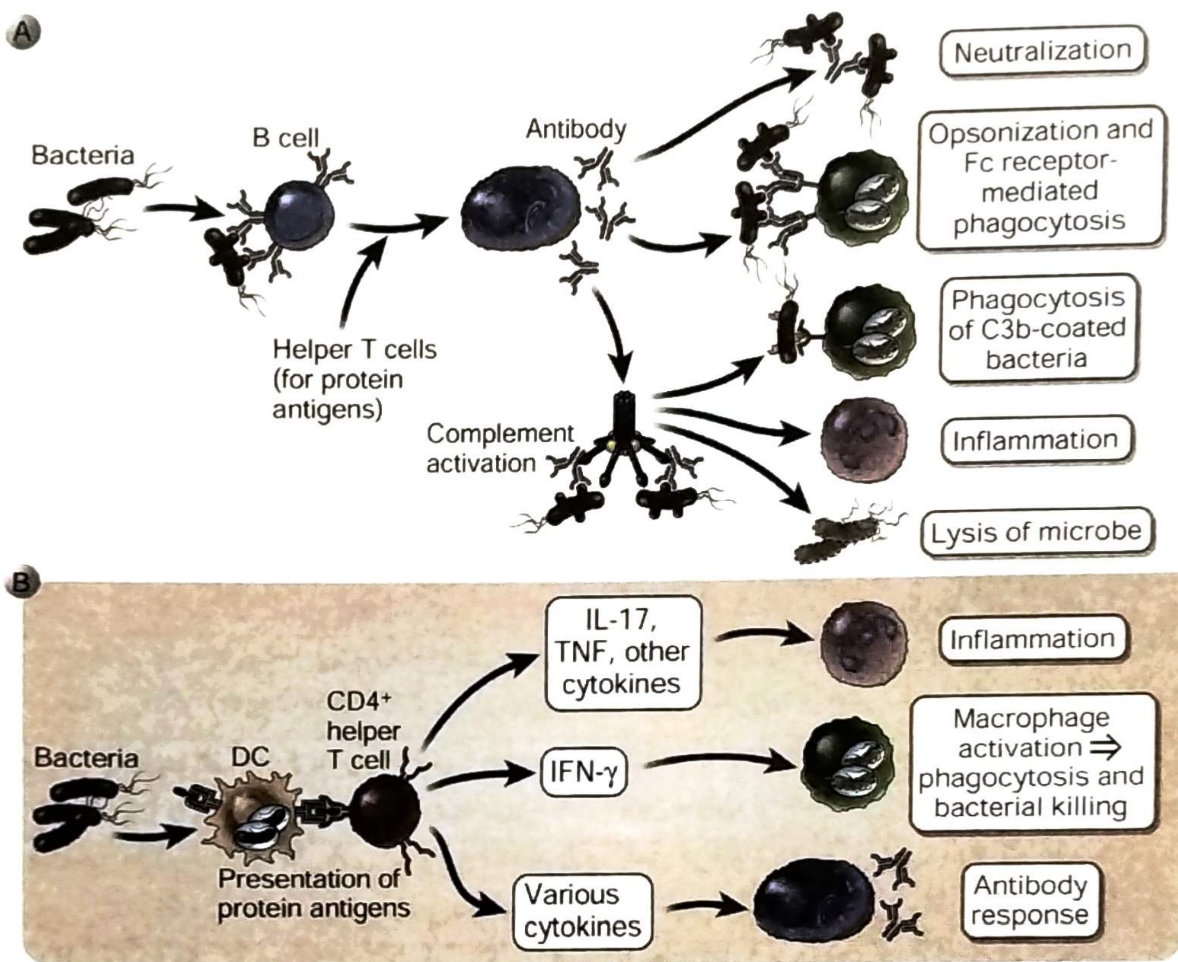
- ***فعال‌شدن فاگوسیت‌ها و التهاب.*** باکتری‌های برون‌سلولی به طور مؤثری توسط فاگوسیت‌ها (نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها) کشته می‌شوند، زیرا این میکروب‌ها برای زنده‌ماندن درون این سلول‌ها سازگار نشده‌اند. بنابراین فراخوانی فاگوسیت‌ها به محل عفونت

و فعال‌سازی آنها، که بخشی از پاسخ التهابی است، مکانیسم دفاعی اصلی علیه این میکروب‌ها می‌باشد. فاگوسیت‌ها در پاسخ به محصولات باکتریایی که مستقیماً روی فاگوسیت‌ها اثر می‌گذارند و همچنین ترشح سایتوکاین‌های مؤثر بر روی سلول‌ها را القا می‌کنند، فراخوانی شده و فعال می‌گردند. سلول‌های دندریتیک (DCs) و ماکروفاژهای مقیم بافتی که توسط میکروب‌ها فعال شده‌اند، سایتوکاین‌هایی ترشح می‌کنند که موجب افزایش ارتشاح لکوسیت‌ها به درون محل‌های عفونت می‌شوند. نوتروفیل‌ها و ماکروفاژهای مشتق از مونوسیت موجود در جریان خون که فراخوانی شده‌اند و همچنین ماکروفاژهای مقیم بافتی از طریق پذیرنده‌های سطحی شامل پذیرنده‌های مانوز و پذیرنده‌های رفتگر (scavenger) باکتری‌های برون سلولی را شناسایی می‌کنند و پذیرنده‌های کمپلمان و پذیرنده‌های Fc را به کار می‌برند تا باکتری‌هایی که به طور مناسب، با کمپلمان و آنتی‌بادی اپسونیزه شده‌اند را شناسایی کنند. محصولات میکروبی، پذیرنده‌های شبه Toll (TLR) و دیگر پذیرنده‌های شناسایی الگو را در فاگوسیت‌ها و سایر سلول‌ها فعال می‌کنند. برخی از این پذیرنده‌ها عمدتاً فاگوسیتوز میکروب‌ها را افزایش می‌دهند (برای مثال، پذیرنده‌های مانوز، پذیرنده‌های رفتگر)؛ برخی دیگر محرک فعالیت میکروب‌کشی فاگوسیت‌ها هستند (عمدتاً TLR ها) و برخی دیگر هم فاگوسیتوز و هم فعال‌شدن فاگوسیت‌ها را تقویت می‌کنند (پذیرنده‌های Fc و کمپلمان) (فصل ۴ را ببینید). فاگوسیت‌های فعال شده میکروب‌ها را می‌بلعند و غالباً آنها را در فاگولیزوزوم‌ها تخریب می‌کنند.

- ***فعال شدن کمپلمان.*** باکتری‌ها، سطحی را برای فعال‌شدن کمپلمان از طریق مسیر فرعی فراهم می‌کنند (فصل ۴ و ۱۳ را ببینید). باکتری‌ها در سطح خود یا مانوز را بروز می‌دهند که به لکتین اتصالی مانوز متصل می‌شود، یا ترکیبات N- استیل را بروز می‌دهند که به فیکولین‌ها متصل می‌شوند، هر دوی اینها کمپلمان را از مسیر لکتین فعال سازند (فصل ۴ را ببینید). یکی از نتایج فعال‌شدن کمپلمان، اپسونیزاسیون و تقویت فاگوسیتوز باکتری‌ها می‌باشد. بعلاوه، کمپلکس حمله به غشا (MAC)، که از طریق فعال شدن کمپلمان ایجاد می‌شود، باکتری‌ها به ویژه گونه‌های ***نایسریا*** را که به دلیل دیواره سلولی نازک حساس به لیز هستند، تخریب می‌کند و فرآورده‌های فرعی حاصل از کمپلمان با فراخوانی و فعال‌کردن لکوسیت‌ها پاسخ‌های التهابی را تحریک می‌کنند.
- سلول‌های لنفوئید ذاتی (ILCs)، سلول‌های $T\gamma\delta$ و سلول‌های NKT همگی در عفونت‌ها، بیشتر در مدل‌های تجربی، توصیف شده‌اند، اما نقش آنها در دفاع میزبان، خصوصاً در انسان مشخص نشده است.

ایمنی آداپتیو در برابر باکتریهای برون‌سلولی

ایمنی هومورال اساسی‌ترین پاسخ ایمنی حفاظتی علیه باکتریهای برون‌سلولی است و باعث توقف عفونت، حذف میکروبها و خنثی‌سازی سموم آنها می‌شود (شکل ۲A-۱۶). پاسخهای آنتی‌بادی در برابر باکتریهای برون‌سلولی، بر علیه آنتی‌ژنهای دیوارهٔ سلولی و سموم وارد عمل می‌شوند که ممکن است ماهیت پلی‌ساکاریدی یا پروتئینی داشته باشند. پلی‌ساکاریدها آنتی‌ژن‌های مستقل از T هستند که پاسخ‌های آنتی‌بادی ایجاد می‌کنند اما سلول‌های T را فعال نمی‌کنند. بنابراین، ایمنی هومورال، مکانیسم اصلی دفاع در برابر باکتری‌های کپسول دار غنی از پلی‌ساکارید می‌باشد. برای این میکروب‌ها، شامل استرپتوکوک پنومونی، گونه‌های نایسریا و سایرین، طحال نقش اصلی را هم در تولید آنتی‌بادی‌ها و هم در پاکسازی فاگوسیتیک باکتری‌های اپسونیزه شده دارد. افرادی که طحالشان به دلیل تروما یا سایر دلایل با جراحی برداشته شده است یا در اثر اختلالات هماتولوژیک آسیب دیده است، در معرض خطر افزایش یافته‌ای برای ابتلاء به عفونت‌های شدید با این باکتری‌های کپسول‌دار می‌باشند. آنتی‌ژن‌های پروتئینی که درون اغلب باکتری‌ها حضور دارند و یا توسط آنها ترشح می‌شوند، آنتی‌بادی‌های قوی‌تر با ایزوتیپ سوئیچ شده و افینیتی بالا و نیز ایمنی سلولی قوی‌تر ایجاد می‌کنند. آنتی‌بادی‌ها از مکانیسم‌های اجرایی زیر برای مقابله با عفونت‌ها استفاده می‌کنند: خنثی‌سازی، اپسونیزاسیون و فاگوسیتوز، فعال‌سازی کمپلمان از مسیر کلاسیک (فصل ۱۳ را ببینید). خنثی‌سازی توسط ایزوتایپ‌های IgG، IgM و IgA با میل پیوندی بالا انجام می‌شود که ایزوتیپ‌های IgA بیشتر



شکل ۲-۱۶. پاسخهای ایمنی آداپتیو در برابر میکروب‌های برون‌سلولی. پاسخهای ایمنی آداپتیو در برابر میکروب‌های برون‌سلولی نظیر باکتری‌ها و سموم آنها شامل تولید آنتی‌بادی **(A)** و فعال‌سازی سلولهای T یاریگر $CD4^+$ که از طریق سایتوکاین‌های ترشحی **(B)** و لیگاند CD40 (نشان داده نشده است) عمل می‌کنند، می‌باشند. آنتی‌بادیها با مکانیسم‌های متعددی سبب خنثی‌سازی و نابودی میکروب‌ها و سموم می‌شوند. سلولهای T یاریگر سایتوکاینهایی تولید می‌کنند که باعث تحریک التهاب، فعال‌شدن ماکروفاژها و پاسخهای سلول B می‌شوند.

DC, Dendritic cell; IFN-γ, interferon-gamma; IL, interleukin; TNF, tumor necrosis factor.

در لومن اندام‌های مخاطی نقش دارد، اپسونیزاسیون توسط IgG1 و IgG3 از زیرکلاس‌های IgG و فعال‌سازی کمپلمان توسط IgM و IgG1 و IgG3 انجام می‌گیرند.

آنتی‌ژن‌های پروتئینی باکتری‌های برون سلولی، سلول‌های T یاریگر $CD4^+$ را نیز فعال می‌کنند تا سایتوکاین‌هایی تولید کنند و مولکول‌های سطح سلولی بارز کنند که التهاب موضعی را برمی‌انگیزند، فعالیت‌های فاگوسیتوز و میکروب‌کشی ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها را تقویت می‌کنند و تولید آنتی‌بادی را تحریک می‌کنند (شکل ۲B-۱۶). پاسخ‌های Th17 القاء شده با این میکروب‌ها باعث تجمع نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها شده و التهاب موضعی در محل عفونت باکتریایی ایجاد می‌کند. بیماران با نقایص ژنتیکی در تکامل Th17 و آنهایی که اتوآنتی‌بادی‌های خنثی کنندهٔ اختصاصی برای IL-17 تولید می‌کنند، افزایش استعداد به عفونت‌های باکتریایی و قارچی برون سلولی دارند و به آبسه‌های متعدد پوستی دچار می‌شوند.

اثرات آسیب‌رسان پاسخ‌های ایمنی در برابر باکتری‌های برون‌سلولی

التهاب و سپسیس عوارض زیانبخش اصلی پاسخ‌های دفاعی میزبان در برابر باکتری‌های برون سلولی هستند.

واکنش‌های مشابهی که نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها، جهت ریشه‌کن کردن عفونت‌ها به کار می‌برند، همچنین می‌تواند با تولید موضعی واسطه‌های فعال اکسیژن (ROS) و آنزیم‌های لیزوزومی، به بافت‌ها آسیب برساند. این واکنش‌های التهابی، معمولاً خودمحدود شونده بوده و کنترل می‌شوند. به علاوه، سایتوکاین‌های تولید شده توسط لکوسیت‌ها در پاسخ به محصولات باکتریایی باعث تحریک تولید پروتئین‌های فاز حاد و تظاهرات سیستمیک عفونت می‌شوند (فصل ۴ را ببینید). **سپسیس** یک پیامد پاتولوژیک در عفونت شدید موضعی یا منتشر با تعدادی از باکتری‌های گرم منفی و گرم مثبت و نیز برخی قارچ‌ها می‌باشد. سپسیس از لحاظ کلینیکی معمولاً به صورت ناهنجاری‌هایی در خون‌رسانی بافتی، انعقاد، متابولیسم و عملکرد اعضای بدن تظاهر پیدا می‌کند. شوک سپتیک شدیدترین حالت و غالباً فرم کشندهٔ سپسیس می‌باشد که با کلاپس عروقی (شوک) و انعقاد داخل عروقی منتشر مشخص می‌شود. فاز ابتدایی سپسیس باکتریایی، به وسیله سایتوکاین‌هایی ایجاد می‌شود که توسط ماکروفاژهای فعال شده با اجزای دیوارهٔ سلولی باکتریایی به ویژه LPS و پپتیدوگلیکان تولید شده‌اند. TNF، IL-6 و IL-1 میانجی‌های اصلی سپسیس می‌باشند، اما IFNγ و IL-12 نیز می‌توانند در این فرایند دخالت کنند (فصل ۴ را ببینید). بعضی مواقع به این آزادشدن زودرس مقادیر زیاد سایتوکاین‌ها، طوفان سایتوکاینی (cytokine storm) گفته می‌شود. شواهدی وجود دارد که در سپسیس القاء شده با LPS، فعال‌سازی یک مسیر اینفلامازوم غیرمتعارف منجر به مرگ سلولی و آزادسازی واسطه‌های التهابی (روندی که پیروپتوز [pyroptosis] نامیده می‌شود) می‌گردد، و این روند برای پیشرفت بیماری ضروری است.

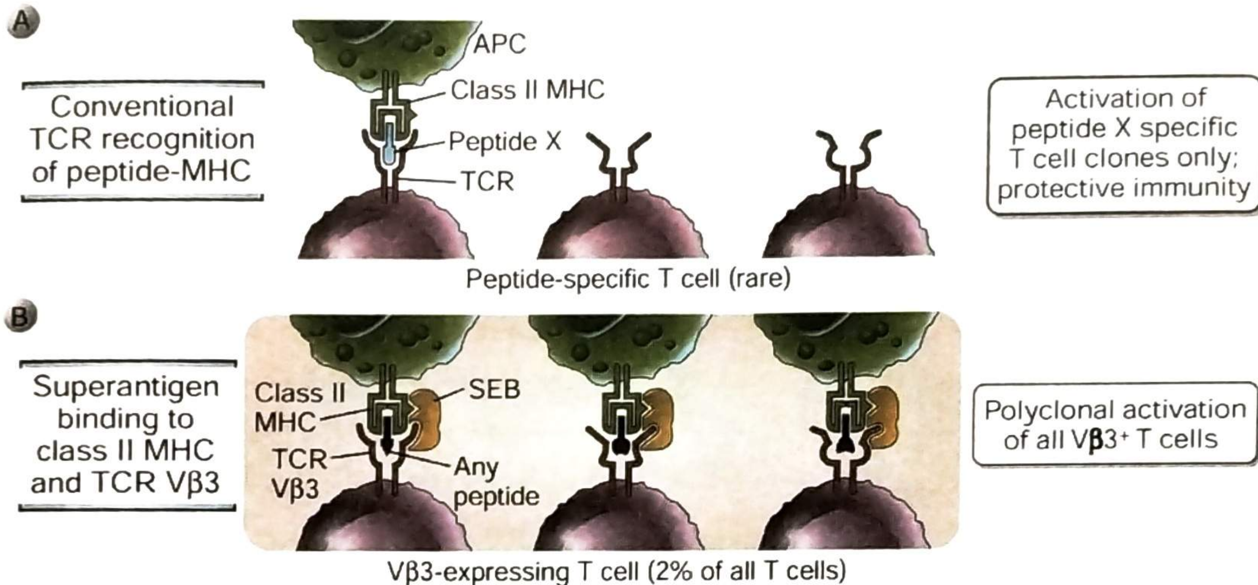
برخی از سموم باکتریایی می‌توانند همهٔ سلول‌های T که اعضای خانواده خاصی از ژن‌های Vβ پذیرندهٔ سلول T (TCR) را بروز می‌دهند، تحریک کنند. چنین سمومی را **سوپرآنتی‌ژن** (superantigens) می‌نامند، زیرا مشابه آنتی‌ژن‌های معمولی که سلول‌های T شناسایی می‌کنند، آنها نیز به TCRها و به مولکول‌های مجموعهٔ سازگاری بافتی اصلی (MHC) کلاس II متصل می‌شوند (اگرچه به شیار اتصال به پپتید متصل نمی‌شوند)، اما آنها در مقایسه با آنتی‌ژن‌های معمولی تعداد بیشتری از کلون‌های سلول‌های T را فعال می‌کنند (شکل ۳-۱۶). اهمیت این آنتی‌ژن‌ها در توانایی آنها برای فعال‌سازی بسیاری از سلول‌های T است که به تولید مقادیر زیادی سایتوکاین می‌انجامد و می‌تواند یک سندرم پاسخ التهابی سیستمیک شبیه‌سپسیس ایجاد کند.

یکی از عوارض دیررس پاسخ ایمنی هومورال بر علیه عفونت‌های باکتریایی تولید آنتی‌بادی‌های ایجادکنندهٔ بیماری است. شناخته‌شده‌ترین نمونه‌های آنها، دو عارضهٔ نادر ناشی از عفونت‌های استرپتوکوکی گلو یا پوست هستند که هفته‌ها یا حتی ماه‌ها پس از کنترل عفونت بروز می‌کنند. تب روماتیسمی (Rheumatic fever) به دنبال عفونت گلو توسط گروه A استرپتوکوک‌های β ـ همولیتیک ایجاد می‌شود. عفونت منجر به تولید آنتی‌بادی و فعال‌شدن سلول‌های T اختصاصی برای پروتئین‌های دیوارهٔ سلولی باکتری می‌گردد. بعضی از این آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های T با پروتئین‌های عضلهٔ قلب واکنش متقاطع می‌دهند و التهابی ایجاد می‌کنند که عضلهٔ قلب (myocarditis) و دریچه‌های قلب (endocarditis) را تحت تأثیر قرار می‌دهد. گلومرولونفریت پس از عفونت استرپتوکوکی (poststreptococcal glomerulonephritis) عارضه عفونت پوست یا گلو با سویه‌های نفریتوژنیک گروه A استرپتوکوک‌های β- همولیتیک می‌باشد. آنتی‌بادی‌های تولیدشده بر علیه این باکتری‌ها با آنتی‌ژن باکتریایی کمپلکس‌هایی تشکیل می‌دهند که ممکن است در گلومرول‌های کلیوی رسوب کرده و باعث نفریت شوند.

گریز باکتری‌های برون سلولی از ایمنی

بیماریزایی باکتری‌های برون سلولی به تعدادی از مکانیسم‌هایی بستگی دارد که میکروب‌ها را قادر می‌سازد در برابر ایمنی ذاتی مقاوم شوند (جدول ۲-۱۶). باکتری‌هایی که کپسول غنی از پلی‌ساکارید دارند، در برابر فاگوسیتوز مقاومت می‌کنند و بنابراین در مقایسه با گونه‌های مشابهی که فاقد کپسول هستند، بیماری‌زاتر می‌باشند. کپسول بسیاری از باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی دارای چندین واحد اسید سیالیک هستند که فعال شدن مسیر فرعی کمپلمان را مهار می‌کنند.

یک مکانیسم که باکتری‌ها برای فرار از ایمنی



شکل ۳-۱۶. فعال‌شدن پلی‌کلونال سلول‌های T به وسیله سوپرآنتی‌ژن‌های باکتریایی. A. آنتی‌ژن‌های میکروبی معمول سلول T، از یک پپتید متصل به شیار اتصال پپتید مولکول کمپلکس سازگاری بافتی اصلی (MHC) تشکیل شده‌اند، توسط بخش کوچکی از سلول‌های T در هر فرد شناسایی می‌شوند و تنها این سلول‌های T به سلول‌های T مجری حفاظت کننده علیه میکروب‌ها تبدیل می‌شوند. **B.** در مقابل، یک سوپر آنتی‌ژن در یک رفتار غیراختصاصی آلل، به مولکول MHC کلاس II در خارج از شیار اتصال به پپتید متصل شده و همزمان به ناحیه متغیر بسیاری از زنجیره‌های β پذیرندهٔ سلول T (TCR) مختلف نیز، بدون در نظر گرفتن اختصاصیت TCR برای پپتید، متصل می‌شود. سوپرآنتی‌ژن‌های مختلف به TCRهای متعلق به خانواده‌های $V\beta$ مختلف متصل می‌شوند. از آنجایی که تعداد زیادی از سلول‌های T یک زنجیرهٔ $TCR\beta$ از یک خانواده خاص $V\beta$ را بارز می‌کنند، سوپر آنتی‌ژن‌ها می‌توانند شمار زیادی از سلول‌های T را فعال کنند. در مثال نشان داده شده، سوپرآنتی‌ژن انتروتوکسین B استافیلوکوک (SEB) به آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (HLA)-DR و نواحی V از TCRهای متعلق به خانوادهٔ $V\beta3$ متصل می‌شود. سوپرآنتی‌ژن‌های دیگر ممکن است به مولکول‌های MHC کلاس II مختلف و به TCRهایی از خانواده‌های $V\beta$ مختلف متصل شوند. APC: سلول عرضه کنندهٔ آنتی‌ژن.

هومورال اعمال می‌کنند، تغییر آنتی‌ژن‌های سطحی می‌باشد (شکل ۴-۱۶). برخی از آنتی‌ژن‌های سطحی باکتری‌ها نظیر گونوکوک و *اشریشیا کلی* در **پیلی** (pili) قرار دارد که این ساختارها مسئول چسبیدن باکتری‌ها به سلول‌های میزبان هستند. آنتی‌ژن اصلی پیلی، پروتئینی به نام پیلین (pilin) می‌باشد. ژن‌های پیلین درگونوکوک، دچار تغییر و تبدیلات ژنی (gene conversions) گسترده‌ای می‌شوند، از این رو اخلاف یک ارگانیسم می‌توانند حدود 10^6 نوع مولکول پیلین تولید کنند که از لحاظ آنتی‌ژنی با هم تفاوت دارند. این توانایی در تغییردادن آنتی‌ژن‌ها به باکتری‌ها کمک می‌کند تا از حملهٔ آنتی‌بادی‌های اختصاصی پیلین فرار کنند، اگرچه اهمیت اساسی این پدیده برای باکتری‌ها می‌تواند در انتخاب پیلی باشد که قدرت چسبندگی بیشتری به سلولهای میزبان دارد تا به این ترتیب باکتری‌ها به توان بیماریزایی بیشتری دست پیدا کنند. تغییر در تولید گلیکوزیدازها باعث تغییرات شیمیایی در الیگوساکاریدهای سطحی می‌گردد و به باکتری‌ها این توانایی را می‌دهد تا از گزند پاسخ‌های ایمنی هومورال بر علیه این آنتی‌ژن‌ها فرار کنند. همچنین باکتری‌ها آنتی‌ژن‌های سطحی را در وزیکول‌های غشایی آزاد می‌کنند که ممکن است آنتی‌بادی‌ها را از خود میکروب‌ها دور و منحرف کند.

ایمنی در برابر باکتری‌های درون سلولی

باکتری‌های درون سلولی، باکتری‌هایی هستند که توسط ماکروفاژها بلعیده می‌شوند اما قادرند در این سلول‌ها زنده بمانند و حتی تکثیر کنند. از آنجایی که این میکروب‌ها می‌توانند مکانی را برای زندگی خود برگزینند که دور از دسترس آنتی‌بادی‌های گردش خون باشد، نابودسازی آنها

جدول ۲-۱۶. مکانیسم‌های گریز ایمنی در باکتری‌ها

مکانیسم‌های فرار از ایمنی	مثال‌ها
باکتری‌های برون سلولی	
تنوع آنتی‌ژنی	نایسریا گونوره‌آ، اشریشیا کلی، سالمونلا تیفی موریوم
ممانعت از فعال‌شدن کمپلمان	بسیاری از باکتری‌ها
مقاومت در برابر بیگانه‌خواری	پنوموکوک، نایسریا منژیتیدیس
پاکسازی واسطه‌های فعال اکسیژن	باکتری‌های کاتالاز مثبت (شامل استافیلوکوک‌ها و بسیاری دیگر)
باکتری‌های درون سلولی	
ممانعت از تشکیل فاگولیزوزوم	مایکوباکتریوم توبرکولوزیس، لژیونلا پنوموفیلا
غیرفعال‌کردن واسطه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن	مایکوباکتریوم لپره (فنولیک گلیکولیپید)
گسستن غشای فاگوزوم‌ها و فرار به داخل سیتوپلاسم	لیستریا مونوسایتوژنز (پروتئین همولایزین)

نیازمند مکانیسم‌های ایمنی سلولی است (شکل ۵-۱۶). همان طوری که در قسمت‌های بعدی همین فصل بحث خواهیم کرد، در بسیاری از عفونت‌های باکتری‌های درون سلولی، پاسخ میزبان سبب آسیب بافتی نیز می‌گردد. اغلب باکتری‌ها سلول‌های غیرفاگوسیتی را آلوده نمی‌کنند؛ در حالی که ویروس‌ها این کار را انجام می‌دهند. بنابراین، مکانیسم اولیهٔ دفاع میزبان در مقابل چنین باکتری‌هایی، فعال‌کردن فاگوسیت‌ها در جهت تخریب میکروب‌های بلعیده شده می‌باشد. برخی از باکتری‌ها، سلول‌های غیرفاگوسیتی را آلوده می‌کنند، از جمله گونه‌های ریکتزیا (Rickettsia) که سلول‌های اندوتلیال را آلوده می‌کنند و گونه‌های کلامیدیا (Chlamydia) که سلول‌های اپی‌تلیال را آلوده می‌کنند. مکانیسم دفاعی علیه این باکتری‌ها، کشتن سلول‌های آلوده توسط لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs) می‌باشد.

ایمنی ذاتی در برابر باکتری‌های درون سلولی

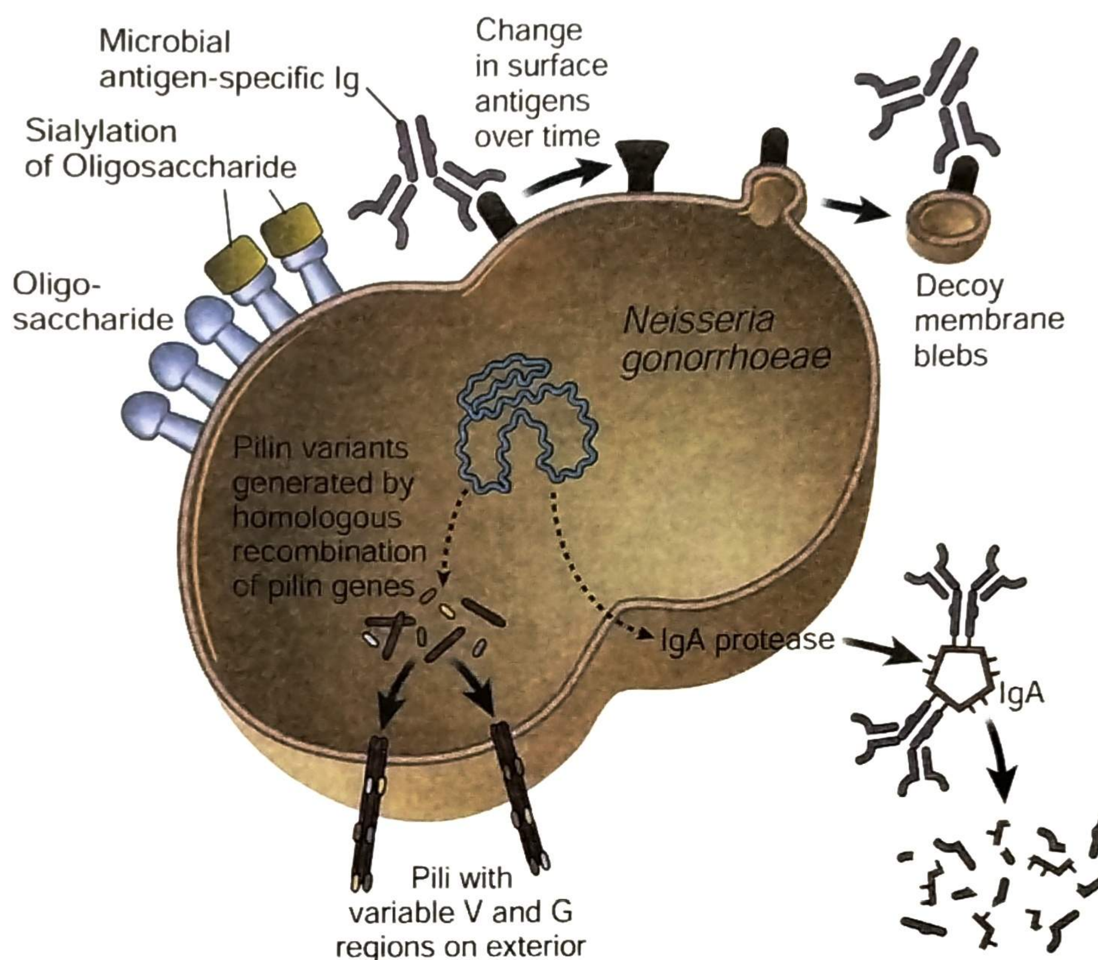
پاسخ ایمنی ذاتی در برابر باکتری‌های درون سلولی به طور عمده توسط فاگوسیت‌ها و سلول‌های NK ایجاد می‌شود. فاگوسیت‌ها، یعنی ابتدا نوتروفیل‌ها و بعد ماکروفاژها، میکروب‌ها را بلعیده و سعی می‌کنند آنها را نابود سازند، ولی باکتری‌های درون سلولی بیماریزا در برابر تخریب در داخل فاگوسیت‌ها مقاوم هستند. محصولات این باکتری‌ها توسط TLR ها و پروتئین‌های سیتوپلاسمی خانواده پذیرنده شبه NOD (NLR) شناسایی شده و منجر به فعال‌شدن فاگوسیت‌ها می‌شود (فصل ۴ را ببینید). در سیتوزول DNA باکتریایی و دی‌نوکلئوتیدهای حلقوی تولید شده توسط باکتری‌ها، پاسخ‌های اینترفرونی نوع ۱ را از طریق مسیر STING تحریک می‌کند.

باکتری‌های درون سلولی سلول‌های NK را یا با القای بروز لیگاندهای فعال‌کننده سلول‌های NK بر سطح سلول‌های آلوده و یا از طریق تحریک ماکروفاژ و DC به تولید IL-12 و IL-15 فعال می‌کنند که هر دوی این سایتوکاین‌ها فعال‌کننده سلول‌های NK هستند. سلول‌های NK، IFN-γ تولید می‌کنند که به نوبهٔ خود ماکروفاژها را فعال می‌کند و نابودسازی باکتری‌های فاگوسیت‌شده را افزایش می‌دهد. بنابراین، سلول‌های NK پیش از ایجاد ایمنی آداپتیو، سد دفاعی اولیه‌ای را در برابر این میکروب‌ها فراهم می‌کنند. در واقع موش‌های مبتلا به کمبود ایمنی مختلط شدید که فاقد سلول‌های T و B هستند، قادرند از طریق IFN-γ تولیدشده توسط سلول‌های NK، به طور موقت عفونت ایجادشده توسط باکتری درون سلولی ***لیستریا مونوسایتوژنز*** را کنترل کنند. هر چند ایمنی ذاتی معمولاً قادر به ریشه‌کنی این عفونت‌ها نمی‌باشد و نابودسازی آنها به ایمنی سلولی آداپتیو نیاز دارد.

توانایی ILCهای نوع ۱ در دفاع علیه باکتری‌های درون سلولی در مدل‌های موشی مشخص شده است. این ILCها IFN-γ و TNF ترشح می‌کنند که منجر به فعال‌سازی ماکروفاژها شده و به پاکسازی پاتوژن‌های داخل سلولی کمک می‌کنند.

ایمنی آداپتیو در برابر باکتری‌های درون سلولی

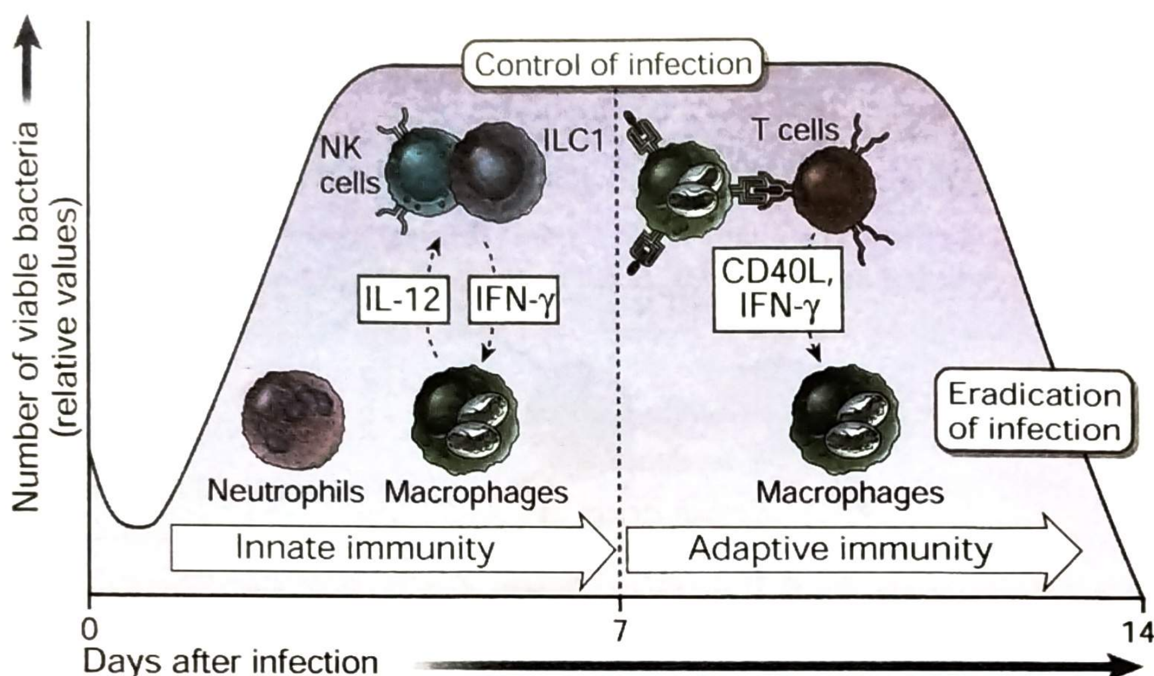
مهمترین پاسخ ایمنی حفاظتی در برابر باکتری‌های درون سلولی فراخوانی فاگوسیت‌ها با واسطه سلول‌های T و فعال‌شدن آنها (ایمنی با واسطهٔ سلول) می‌باشد. افرادی که در ایمنی سلولی نقص دارند نظیر بیماران مبتلا به AIDS (سندرم نقص ایمنی اکتسابی) نسبت به عفونت با



شکل ۴-۱۶. مکانیسم‌های گریز باکتری‌ها از ایمنی. مکانیسم‌های متعددی که یک گونه باکتریایی، یعنی نایسریا، برای گریز از ایمنی هومورال استفاده می‌کند در شکل نشان داده شده است. Ig، Immunoglobulin.

باکتری‌های درون سلولی (و همچنین قارچ‌های درون سلولی و ویروس‌ها) بسیار مستعد هستند. بسیاری از ویژگی‌های مهم ایمنی سلولی اولین بار در دههٔ ۱۹۵۰ براساس مطالعات انجام شده در رابطه با پاسخ‌های ایمنی در برابر باکتری درون سلولی ***لیستریا مونوسایتوژنز*** در موش‌ها تعیین شدند. این نوع ایمنی را می‌توان توسط لنفوسیت‌ها از حیوانات ایمونیزه شده یا آلوده به حیواناتی که ایمن‌نشده‌اند، منتقل کرد؛ اما از طریق سرم حیوان آلوده یا ایمونیزه قابل انتقال نیست (شکل ۳-۱۰ را ببینید).

همان طوری که در فصل ۱۰ و ۱۱ بحث شد، سلول‌های T دفاع در برابر عفونت‌ها را از طریق دو نوع واکنش فراهم می‌کنند: سلول‌های $CD4^+$ Th، فاگوسیت‌ها را از طریق عملکرد لیگاند CD40 و IFN-γ فعال می‌کنند که منجر به کشتن میکروب‌هایی می‌شوند که توسط فاگوسیت‌ها به درون فاگولیزوزوم‌ها بلعیده شده‌اند، و CTLهای $CD8^+$، سلول‌های آلوده را کشته و میکروب‌هایی را که از مکانیسم‌های کشته شدن توسط فاگوسیت‌ها فرار کرده‌اند، حذف می‌کنند. سلول‌های $CD4^+$ T تحت تأثیر IL-12 تولیدشده توسط ماکروفاژها و DCها، به سلول‌های مجری Th1 تمایز پیدا می‌کنند. این سلول‌های T لیگاند CD40 را بروز می‌دهند و IFN-γ ترشح می‌کنند و این دو محرک با فعال‌کردن ماکروفاژها آنها را وادار می‌کنند تا مواد میکروب‌کش مختلف نظیر اکسید نیتریک، آنزیم‌های لیزوزومی و ROS را تولید نمایند. این مواد غالباً درون فاگولیزوزوم‌ها تولید می‌شوند و بنابراین میکروب‌های بلعیده شده به درون وزیکول‌ها را هدف قرار می‌دهند. اهمیت IL-12 و IFN-γ در ایمنی علیه باکتری‌های درون سلولی در مدل‌های آزمایشگاهی و نقص ایمنی‌های مادرزادی



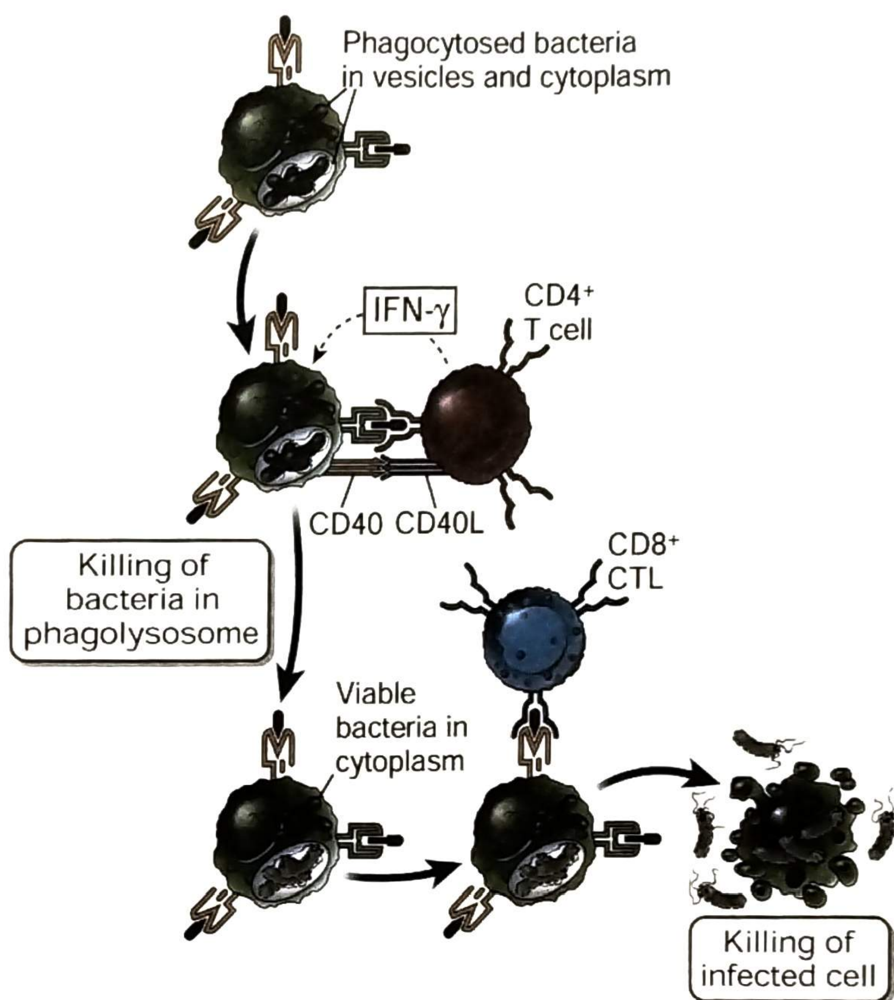
شکل ۵-۱۶. ایمنی ذاتی و آداپتیو در برابر باکتری‌های درون سلولی. پاسخ ایمنی ذاتی در برابر باکتری‌های درون سلولی توسط فاگوسیت‌ها و سلول‌های کشندهٔ طبیعی (NK) به وجود می‌آید و سایتوکاین‌ها (اینترلوکین- ۱۲ [IL-12] و اینترفرون- γ [IFN-γ]) باعث برقراری واکنش‌هایی بین آنها می‌شوند. نمونهٔ بارز پاسخ ایمنی آداپتیو در برابر این میکروب‌ها ایمنی سلولی است که در جریان آن سلول‌های T، فاگوسیت‌ها را فعال می‌کنند تا میکروب‌ها را از بین ببرند. ایمنی ذاتی ممکن است رشد باکتری را کنترل کند ولی نابودسازی باکتری‌ها نیازمند ایمنی آداپتیو می‌باشد. این نتایج با مطالعهٔ عفونت لیستریا مونوسایتوژنز در موش‌ها به دست آمده‌اند، تعداد باکتری‌های زنده بر روی محور y، در واقع تعداد نسبی کلنی‌های باکتریایی هستند که از بافت‌های موش‌های آلوده رشد داده می‌شوند.

مشخص شده است. به عنوان مثال افرادی که دارای موتاسیون ارثی در پذیرنده‌های IL-12 یا IFN-γ هستند استعداد زیادی برای ابتلا به عفونت‌های با مایکوباکتریوم‌هایی که به طور طبیعی غیربیماری‌زا (avirulent) هستند، دارند (فصل ۲۱ را ببینید).

علاوه بر IFN-γ، سایتوکاین‌های متعددی نقش‌های مهمی در دفاع علیه باکتری‌های داخل سلولی، نظیر مایکوباکتریوم توبرکولوزیس (M. tuberculosis) بازی می‌کنند. TNF تولید شده توسط ماکروفاژهای فعال و دیگر سلول‌ها، فاگوسیت‌های تک‌هسته‌ای را به منظور مقابله با مایکوباکتریوم‌ها فراخوانی و فعال می‌کند؛ به همین دلیل است که بیماران مبتلا به آرتریت روماتوئید و دیگر بیماری‌های خودایمن که با آنتاگونیست‌های TNF درمان می‌شوند، به عفونت‌های مایکوباکتریایی حساس می‌گردند.

در برخی عفونت‌ها، باکتری‌ها از وزیکول‌ها فرار می‌کنند و وارد سیتوپلاسم سلول‌های آلوده می‌شوند. برای مثال، لیستریا (Listeria) پروتئینی تولید می‌کند که در غشای فاگوزومی سوراخ ایجاد می‌کند و باکتری‌ها را قادر می‌سازد که به درون سیتوزول فرار کرده و بنابراین از مکانیسم‌های میکروب‌کشی فاگوسیت‌ها (که درون فاگولیزوزوم‌ها متمرکز شده‌اند) بگریزند. چنین عفونت‌هایی تنها از طریق کشته‌شدن سلول‌های آلوده توسط CTLهایی که پپتیدهای سیتوزولی عرضه شده با مولکول‌های MHC کلاس I را شناسایی می‌کنند، ریشه‌کن می‌شوند. بنابراین، سلول‌های مجری ایمنی سلولی یعنی سلول‌های T $CD4^+$ که ماکروفاژها را فعال می‌کنند و CTLهای $CD8^+$ به طور هماهنگ در دفاع بر علیه باکتری‌های درون سلولی عمل می‌نمایند (شکل ۶-۱۶).

فعال‌شدن ماکروفاژها که در پاسخ به میکروب‌های درون سلولی اتفاق می‌افتد، توانایی ایجاد آسیب بافتی را



شکل ۶-۱۶. همکاری سلول‌های $CD4^+$ T و $CD8^+$ در دفاع بر علیه میکروب‌های درون سلولی. باکتری‌های درون سلولی مانند لیستریا مونوسایتوژنز به وسیلهٔ ماکروفاژها فاگوسیتوز می‌شوند و ممکن است در فاگوزوم‌ها زنده بمانند و به درون سیتوپلاسم فرار کنند. سلول‌های $CD4^+$ T به آنتی‌ژن‌های پپتیدی مشتق از باکتری‌های درون‌وزیکولی که همراه با کمپلکس سازگاری بافتی اصلی (MHC) کلاس II عرضه می‌شوند، پاسخ می‌دهند. این سلول‌های T، با تولید اینترفرون - γ (IFN-γ) و بیان لیگاند CD40، ماکروفاژها را فعال می‌نمایند تا میکروب‌های موجود در فاگوزوم‌ها را از بین ببرند. سلول‌های $CD8^+$ T به پپتیدهای مشتق از آنتی‌ژنهای سیتوزولی همراه با کلاس MHC I پاسخ می‌دهند و سلول‌های آلوده را می‌کشند. CTL، سلول T سایتوتوکسیک.

نیز دارد. این پدیده می‌تواند نتیجه واکنش‌های ازدیاد حساسیت دیررس (DTH) نسبت به آنتی‌ژن‌های پروتئینی میکروبی باشد (فصل ۱۹ را ببینید). چون باکتری‌های درون سلولی به گونه‌ای تکامل یافته‌اند که در برابر کشته‌شدن در داخل فاگوسیت‌ها مقاومت نشان می‌دهند، اغلب برای مدت طولانی باقی می‌مانند و باعث فعال‌شدن مزمن سلول‌های T و ماکروفاژها می‌شوند که نتیجهٔ آن تشکیل **گرانولوم** در اطراف میکروب‌ها می‌باشد (شکل ۸-۱۹ را ببینید). التهاب گرانولومائی مشخصهٔ هیستولوژیک آلودگی با بعضی از باکتری‌های درون سلولی محسوب می‌شود. این نوع واکنش التهابی اگرچه سبب محصور شدن و جلوگیری از انتشار میکروب‌ها می‌گردد، ولی به علت ایجاد نکروز و فیبروز بافتی، با آسیب شدید به عملکرد بافت همراه می‌باشد. در واقع، علل مهم بیماری و آسیب بافتی در سل تشکیل گرانولوم نکروز کننده و فیبروز (اسکار) می‌باشد که به همراه التهاب گرانولومایی دیده می‌شوند. افرادی که قبلاً با M. tuberculosis آلوده شده‌اند، واکنش‌های پوستی DTH با آنتی‌ژن باکتریایی (عصارهٔ پروتئینی خالص شده یا PPD)

نشان می‌دهند. این اساس یک تست پوستی رایج برای تشخیص عفونت قبلی میباشد.

تفاوت‌های افراد در الگوی پاسخ‌های سلول T در برابر میکروب‌های درون سلولی شاخص مهمی در تعیین پیشرفت بیماری و پیامد بالینی آن است. جذام که توسط مایکوباکتریوم لپره (mycobacterium leprae) ایجاد می‌شود، نمونه‌ای از ارتباط بین نوع پاسخ سلول T و پیامد بیماری در انسان‌ها می‌باشد. بیماری جذام دو شکل اصلی، جذام لپروماتوز و جذام توبرکولوئید، دارد ولی بسیاری از بیماران در گروه‌های کمتر شناخته شده بینابینی قرار می‌گیرند. در جذام لپروماتوز، بیماران تیتر بالایی از آنتی‌بادی‌های اختصاصی دارند ولی پاسخ‌های ایمنی سلولی بر علیه آنتی‌ژن‌های ***M. لپره*** ضعیف می‌باشد. مایکوباکتریوم‌ها در درون ماکروفاژها تکثیر پیدا می‌کنند و تعداد زیادی از آنها را می‌توان شناسایی کرد. رشد باکتری‌ها و فعال‌شدن پایدار و ناکافی ماکروفاژها منجر به ضایعات تخریبی در پوست و بافت زیرین می‌شود. برخلاف آن در بیماران مبتلا به جذام توبرکولوئید، ایمنی سلولی قوی اما تیتر آنتی‌بادی پائین است. این الگوی ایمنی خود را به صورت گرانولوم نشان می‌دهد که تشکیل آن در اطراف اعصاب باعث اختلالات اعصاب حسی محیطی و ضایعات پوستی تروماتیک ثانویه می‌شود اما تخریب بافتی کمتری ایجادشده و تعداد اندکی باکتری در ضایعات یافت می‌گردد. دلیل احتمالی تفاوت‌های مشاهده شده در این دو نوع بیماری که به وسیلهٔ یک نوع ارگانیسم ایجاد می‌شوند، آن است که الگوهای تمایز سلول T و تولید سایتوکاین در افراد مختلف، متفاوت می‌باشند. برخی مطالعات نشان می‌دهند، بیمارانی که به شکل توبرکولوئید بیماری مبتلا هستند در ضایعات، IL-2 و IFN-γ تولید می‌کنند (نشانهٔ فعال‌شدن سلول‌های Th1)، در صورتی که بیماران مبتلا به جذام لپروماتوز میزان کمتری IFNγ تولید می‌کنند و ممکن است ایمنی سلولی ضعیف و ناتوانی در کنترل انتشار باکتری در بدن را نشان دهند. نقش سایتوکاین‌های مشتق شده از Th1 و Th2 در تعیین پیامد حاصل از عفونت، در عفونت ایجاد شده به وسیله انگل تک‌یاختهٔ *لیشمانیا ماژور* در سویه‌های مختلف موش‌های درون‌زاد به روشنی نشان داده شده است (در همین فصل به آن پرداخته می‌شود).

گریز باکتری‌های درون سلولی از ایمنی

باکتری‌های درون سلولی از استراتژی‌های متنوعی استفاده می‌کنند تا در برابر حذف‌شدن توسط فاگوسیت‌ها مقاومت کنند (جدول ۲-۱۶ را ببینید). این استراتژی‌ها شامل مهار ایجاد فاگولیزوزم یا فرار به داخل سیتوزول و پاکسازی یا غیرفعال کردن مستقیم مواد میکروب‌کش نظیر ROS است. نتیجهٔ عفونت با این ارگانیسم‌ها اغلب به این بستگی دارد که بین مکانیسم‌های ضد میکروبی ماکروفاژها که توسط سلول‌های T تحریک شده‌اند و مقاومت میکروب در برابر کشته‌شدن، کدام یک بر دیگری برتری می‌یابد. مقاومت این باکتری‌ها در برابر حذف به وسیله فاگوسیت‌ها می‌تواند توجیهی باشد بر این که چرا چنین باکتری‌هایی تمایل دارند تا عفونت‌های مزمنی ایجاد کنند که ریشه‌کن کردن آنها مشکل است. برخی از این عفونت‌ها، به ویژه توبرکلوزیس، ممکن است سال‌ها طول بکشد. باکتری‌ها در یک حالت نهفتهٔ خاموش درون فاگوسیت‌ها باقی می‌مانند و غالباً فعال می‌گردند، به خصوص اگر سیستم ایمنی تضعیف شده باشد.

ایمنی در برابر قارچ‌ها

عفونت‌های قارچی که مایکوزیس (mycosis) نیز نامیده می‌شوند به عنوان یکی از علل مهم مرگ و میر و بیماری در انسان شناخته می‌شوند. برخی از عفونت‌های قارچی اندمیک هستند و معمولاً به وسیلهٔ قارچ‌هایی ایجاد می‌شوند که در محیط، یافت شده و اسپور آنها وارد بدن انسان می‌گردند. سایر عفونت‌های قارچی، فرصت‌طلب هستند زیرا عوامل اتیولوژیک آنها در افراد سالم بیماری ایجاد نمی‌کنند یا این که بیماری خفیفی را به وجود می‌آورند؛ اما می‌توانند افراد مبتلا به کمبود ایمنی را آلوده کرده و بیماری شدیدی در آنها ایجاد کنند. ایمنی کاهش یافته مهمترین عامل مستعدکننده به عفونت‌های قارچی است که بیماری جدی ایجاد می‌کنند. کمبود نوتروفیل‌ها که ناشی از سرکوب یا آسیب مغز استخوان است به وفور، با چنین عفونت‌های قارچی همراه است. عفونت‌های قارچی فرصت‌طلب (opportunistic) همچنین با موارد کمبود ایمنی همراه است که توسط HIV، درمان سرطان‌های منتشر و رد پیوند ایجاد شده است.

قارچ‌های مختلفی انسان را آلوده می‌کنند که ممکن است خارج از سلول‌ها در بسیاری از بافت‌ها یا در داخل فاگوسیت‌ها

زنـدگی کـنند. بـنابرایـن پـاسخ‌های ایـمنی بـرعلیه ایـن میکروب‌ها، اغلب آمیخته‌ای از پاسخ‌های ایـمنی در بـرابـر میکروب‌های برون‌سلولی و درون سلولی می‌باشند.

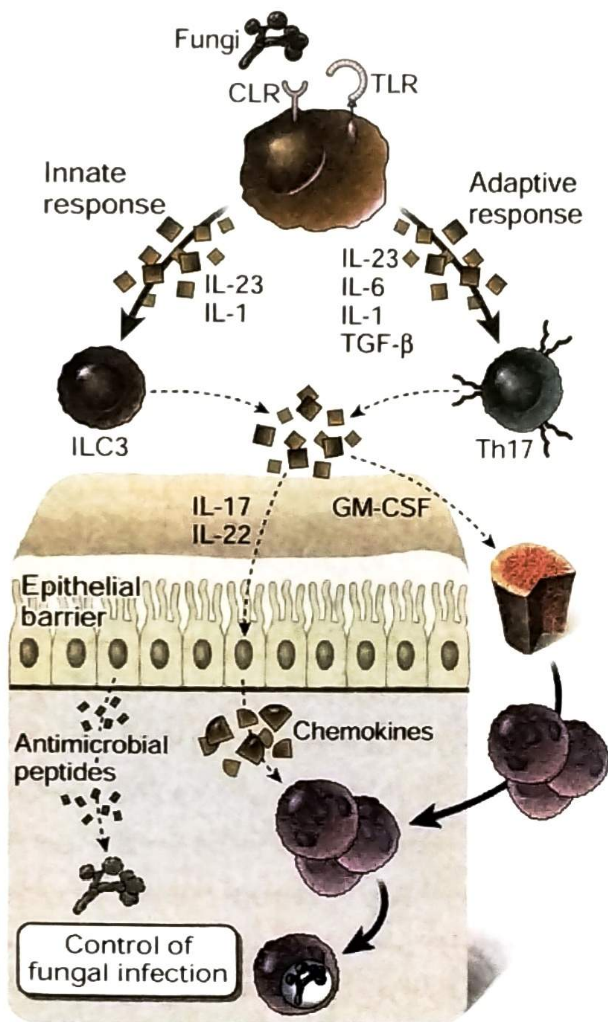
ایمنی ذاتی در برابر قارچ‌ها

عوامل اصلی ایمنی ذاتی در برابر قـارچ‌ها، فـاگـوسیت‌ها و سیستم کمپلمان می‌باشند (شکل ۷-۱۶). فاگوسیتوز توسط نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها برای کنترل عفونت‌های قارچی در بافت‌ها ضروری می‌باشد. این فاگوسیت‌ها از طریق انواعی از پذیرنده‌های شناسایی الگو، شـامل TLRs و لکـتین‌هایی نظیر دکتین (Dectin) و پـذیرنده‌های مـانوز، مـولکول‌های قارچی را شـناسایی مـی‌کنند (فـصل ۴ را بـبینید). بـه نـظر می‌رسد که نوتروفیل‌ها نقش مـهم ویـژه‌ای در دفـاع عـلیه قارچ‌های غالباً بـرون‌سلولی دارنـد، و عـفونت‌های قـارچـی منتشر عوارض شایعی هستند که پس از شرایط ایجادکنندهٔ نوتروپنی نظیر لوکمی‌ها و انواعی از درمان‌های سرطان کـه عملکرد مغز استخوان را مـختل مـی‌کنند، ایـجاد مـی‌شوند. نـوتروفیل‌ها و مـاکـروفاها، مـواد قـارچ‌کشی نـظیر ROS و آنزیم‌های لیزوزومی آزاد می‌نمایند و قارچ‌ها را فـاگـوسیتوز می‌کنند تا آنها را در درون سلول بکشند.

فعال‌سازی کمپلمان غالباً در دفاع علیه قارچ‌هایی که وارد جریان خون می‌شوند نظیر ارگانیسم‌های کاندیدا (candida) نقش دارند. قارچ‌ها می‌توانند کمپلمان را از مسیر آلترناتیو و یا لکتین فعال کنند. فراورده‌های کمپلمان قارچ‌ها را به مـنظور فاگوسیتوز اپسونیزه می‌کنند اما نمی‌توانند مستقیماً قارچ‌ها را لیز نمایند؛ زیرا دیواره سلولی ضخیم آنها در برابر کشته‌شدن از طریق MAC مقاومت می‌کند.

ایمنی آداپتیو در برابر قارچ‌ها

سلول‌های Th17 نقش مهمی در ایمنی آداپتیو در برابـر عـفونت‌های قـارچـی بـرون‌سلولی در بـافت‌ها بـازی می‌کنند (شکل ۷-۱۶ را ببینید). قارچ‌هایی نـظیر کـاندیدا غالباً بافت‌های اپی‌تلیالی نـظیر پـوست و مـخاط دهـانی-حلقی (oropharyngeal) را آلوده می‌کنند؛ و سـایر قـارچ‌ها اغلب دستگاه گوارش را آلوده می‌کنند. در همهٔ این نـواحـی، قارچ‌ها پـاسخ‌های Th17 را بـه طـور گسـترده‌ای تـحریک می‌کنند زیرا کربوهیدرات‌های قارچی از طریق پذیرنده‌هایی



شکل ۷-۱۶. نقش ایمنی ذاتی و سلول‌های Th17 در دفاع علیه عفونت قارچی. سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها (نشان داده نشـده است) گـلوکان‌های قـارچـی را شـناسایی مـی‌کنند و سایتوکاین‌هایی آزاد می‌کنند که سلول‌های لنفوئید ذاتی (ILC3) ساکن در بافت‌ها را تحریک کرده تا سایتوکاین‌هایی عمدتاً شامل IL-17 را رها کنند که نوتروفیل‌ها را فـراخـوانـده و تـولید پـپتیدهای ضـد مـیکروبی محافظت کننده علیه عفونت را القا کنند. سایتوکاین‌ها همچنین ممکن است به طور مستقیم باعث فراخوانی نوتروفیل‌ها شوند. DCها همچنین باعث تحریک تـمایز سـلول‌های $CD4^+$ T بکـر اخـتصاصی آنـتی‌ژن قارچی به سلول‌های Th17 در گره‌های لـنفی درنـاژ کـننده مـی‌شوند، و سلول‌های Th17 به محل عفونت باز می‌گردند. فـاکـتور مـحرک کـلونی گرانولوسیت- ماکروفاژ (GM-CSF) تولید شده تـوسط ILCهـا (و شـاید سلول‌های Th17) ممکن است در فراخوانی نوتروفیل‌ها هـمکاری کـند. CLR، پذیرنده لکتین نوع C (نظیر dectin-1)؛ TGF-β، فاکتور رشد تغییر دهندهٔ- β؛ TLR، پذیرنده شبه Toll.

نظیر دکتین (Dectin) منجر به تحریک ترشح سایتوکاین‌های پیش‌برندهٔ تمایز Th17 از DCها و ماکروفاژها می‌شوند (فصل ۱۰ را ببینید). سلول‌های Th17، منجر به فراخوانی نوتروفیل‌ها که قارچ‌ها را فاگوسیتوز و تخریب می‌کنند، می‌گردند. قابل پیش‌بینی است که اصلی‌ترین عارضهٔ موتاسیون‌های ارثی که تکامل Th17 را تحت تأثیر قرار می‌دهند، عفونت‌های کاندیدایی پوستی-مخاطی مزمن باشند.

ایمنی سلولی به واسطهٔ Th1، مکانیسم دفاعی مهمی علیه عفونت‌های قارچی درون سلولی می‌باشد. *هیستوپلاسما کپسولاتوم* (Histoplasma capsulatum) انگل درون سلولی اختیاری است که در ماکروفاژها زندگی می‌کند و به وسیلهٔ همان مکانیسم‌های سلولی که علیه باکتری‌های درون سلولی وارد عمل می‌شوند، از بین می‌رود. سلول‌های $CD4^+$ Th1 و سلول‌های $CD8^+$ T با همکاری یکدیگر اشکال مخمری *کریپتوکوکوس نئوفورمنس* (Cryptococcus neoformans) را از بین می‌برند که تمایل دارند در ریه‌ها و مغز افراد مبتلا به کمبود ایمنی تمرکز پیدا کنند. پنوموسیستیس جیرووسی، قارچ داخل سلولی دیگری است که در افرادی که نقص ایمنی سلولی دارند نظیر افراد مبتلا به AIDS، مبتلا به نارسایی مغز استخوان که غالباً به علت لوکمی‌ها می‌باشد؛ و دارای نقص ارثی در لیگاند CD40، باعث ایجاد عفونت‌های کشنده می‌شود (فصل ۲۱ را ببینید).

تصور می‌شود پاسخ‌های Th2 در پاکسازی قارچ‌ها مؤثر نیستند و ممکن است آسیب ایجاد کنند. در عفونت آسپرژیلوس (Aspergillus) راه‌های هوایی، پاسخ‌های Th2 علیه قارچ، منجر به واکنش التهابی کشنده‌ای به نام آسپرژیلوزیس برونکوپولموناری آلرژیک می‌شوند.

شناخت کمی از چگونگی فرار قارچ‌ها از ایمنی میزبان وجود دارد. سویه‌های بیماری‌زای (virulent) کریپتوکوکوس نئوفرمنس (C. neoformans) تولید سایتوکاین‌هایی نظیر TNF و IL-12 توسط ماکروفاژها را مهار می‌نمایند و تولید IL-10 را تحریک می‌کنند که از فعال‌شدن ماکروفاژ جلوگیری می‌کند.

ایمنی در برابر ویروس‌ها

ویروس‌ها میکروارگانیسم‌های درون سلولی اجباری هستند که از اجزای سیستم‌های تولیدکنندهٔ پروتئین و اسید نوکلئیک میزبان، جهت تکثیر استفاده می‌نمایند. ویروس‌ها معمولاً پس از اتصال به مولکول‌های موجود در سطح سلول‌های طبیعی، از طریق اندوسیتوز با واسطهٔ پذیرنده، انواع متنوعی از سلول‌ها را آلوده می‌کنند. ویروس‌ها با مکانیسم‌های متعددی موجب آسیب بافتی و بیماری می‌شوند. تکثیر ویروس‌ها در ساخت طبیعی پروتئین‌های سلولی و عملکرد سلول‌ها اختلال ایجاد می‌کند و باعث آسیب و در نهایت مرگ سلول‌های آلوده می‌شود. این پدیده نوعی اثر سایتوپاتیک ویروس‌ها (cytopathic effect of viruses) است و به سبب لیزشدن سلول آلوده، به این نوع عفونت «لیتیک» گفته می‌شود. ویروس‌ها می‌توانند پاسخ‌های التهابی که منجر به آسیب بافتی می‌شوند را تحریک کنند. ویروس‌ها ممکن است عفونت‌های نهفته ایجاد کنند، که بعداً بحث خواهد شد.

پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو در برابر ویروس‌ها باعث توقف عفونت ونابودی سلول‌های آلوده می‌شوند (شکل ۸-۱۶).

ایمنی ذاتی در برابر ویروس‌ها

مکانیسم‌های اصلی ایمنی ذاتی در برابر ویروس‌ها، مهار عفونت توسط IFNهای نوع I و کشتن سلول‌های آلوده به وسیلهٔ سلول‌های NK می‌باشند. عفونت با بسیاری از ویروس‌ها با تولید IFNهای نوع یک توسط سلول‌های آلوده و توسط DCهای پلاسماسایتوئید و ماکروفاژهای پاسخ دهنده به محصولات ویروسی، همراه است (فصل ۴ را ببینید). مسیرهای بیوشیمیایی متفاوتی، تولید اینترفرون را تحریک می‌کنند. این مسیرها شامل شناسایی RNA و DNA ویروسی توسط TLRهای اندوزومی و فعال‌شدن پذیرنده‌های سیتوپلاسمی شبه RIG و مسیر STING، به ترتیب توسط RNA و DNA ویروسی است (شکل ۹-۱۶). این مسیرها منجر به فعال‌شدن پروتئین کینازها شده که آنها نیز، فاکتورهای نسخه‌برداری IRF را فعال کرده و نسخه‌برداری از ژن IFN را تحریک می‌کنند. IFNهای نوع I در هر دوی سلول‌های آلوده و غیرآلوده تکثیر ویروس‌ها را مهار می‌نمایند. مکانیسم‌هایی که توسط آنها این سایتوکاین‌ها تکثیر ویروسی را مهار می‌کنند در فصل ۴ بحث شده است (شکل ۱۸-۴ را ببینید). IFNهای نوع I تولید پروتئین‌های

دیگری از میزبان که با همانندسازی ویروسی تداخل می‌کنند و فاکتورهای محدودکننده نامیده می‌شوند، را نیز تحریک می‌کنند. نقش فاکتورهای محدودکننده در دفاع علیه ویروس‌ها برای HIV به خوبی مشخص شده است (فصل ۲۱ را ببینید).

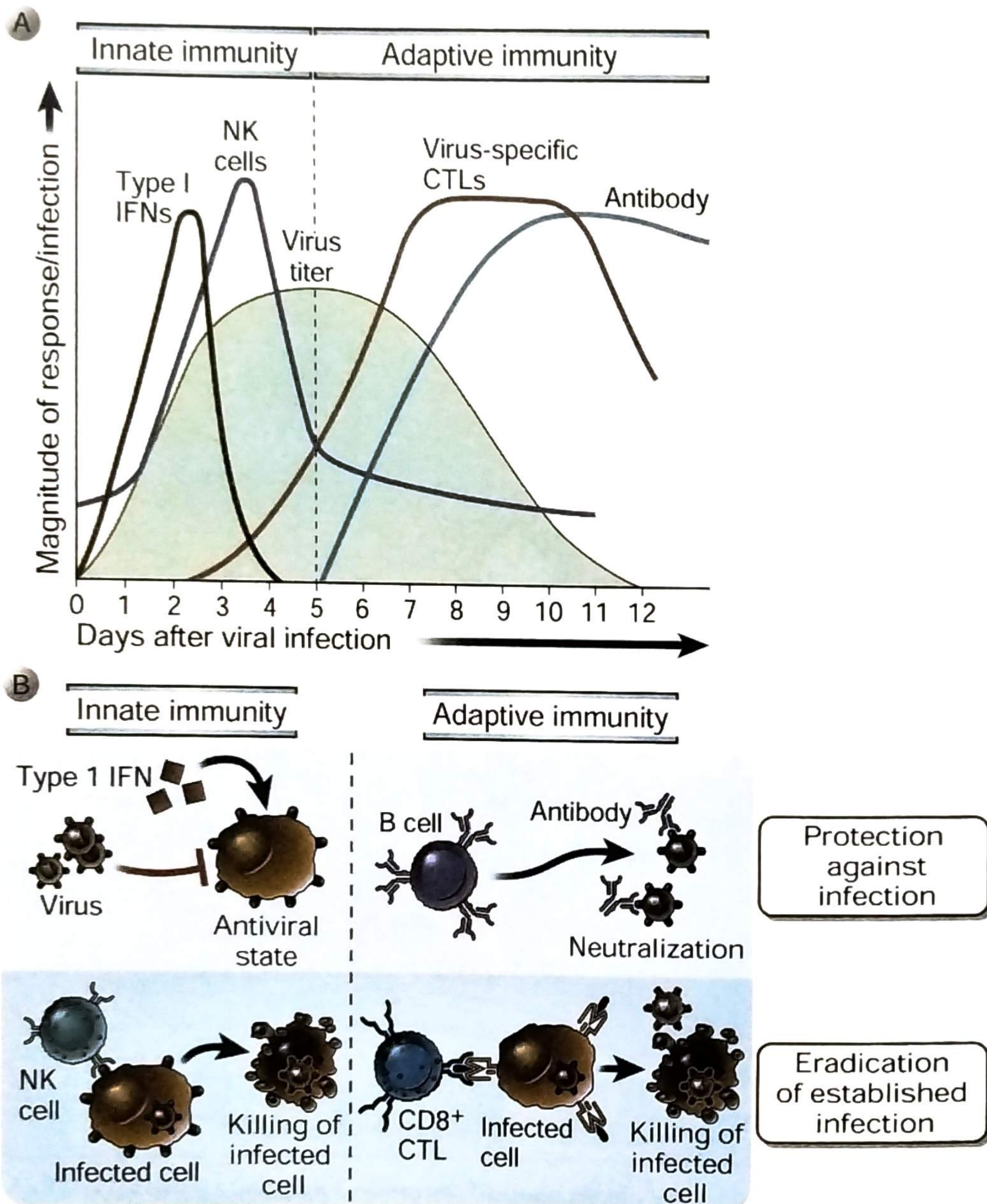
سلول‌های NK سلول‌های آلوده به ویروس را نابود می‌سازند و یکی از مکانیسم‌های مهم ایمنی در برابر ویروس‌ها به ویژه ویروس‌های DNAدار (هرپس ویروس‌ها، ویروس پاپیلومای انسانی [HPV] و سایرین) هستند که در مراحل اولیهٔ عفونت، قبل از ایجاد پاسخ‌های ایمنی آداپتیو وارد عمل می‌شوند. بروز MHC کلاس I اغلب به عنوان مکانیسم گریز از CTLها در سلول‌های آلوده به ویروس مهار می‌شود. همین امر سلول‌های NK را قادر می‌سازد که سلول‌های آلوده را از بین ببرند، زیرا فقدان MHC کلاس I سبب می‌شود تا سلول‌های NK از حالت طبیعی مهار خارج شوند (شکل ۱۰-۴ را ببینید). عفونت ویروسی همچنین ممکن است بروز لیگاندهای فعال کنندهٔ سلول‌های NK را بر سطح سلول‌های آلوده تحریک نماید.

ایمنی آداپتیو در برابر ویروس‌ها

ایمنی آداپتیو در برابر عفونت‌های ویروسی به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌ها و CTLها ایجاد می‌شود، آنتی‌بادی‌ها از اتصال ویروس‌ها به سلول‌های میزبان و ورود آنها به درون سلول جلوگیری می‌کنند و CTLها با کشتن سلول‌های آلوده، عفونت را ریشه‌کن می‌کنند (شکل ۸-۱۶ را ببینید). مؤثرترین آنتی‌بادی‌ها، انواع با میل ترکیبی بالا هستند که در واکنش‌های مراکز زایگر وابسته به سلول T ایجاد می‌شوند (فصل ۱۲). آنتی‌بادی‌ها تنها در مرحلهٔ برون سلولی زندگی ویروس‌ها کارائی دارند. ویروس‌ها در ابتدای ورود به بدن، قبل از آلوده کردن سلول‌های میزبان یا زمانی که از سلول‌های آلوده از طریق جوانه‌زدن ویروس یا از بین رفتن سلول آلوده، آزاد می‌شوند، در محیط خارج سلولی قرار دارند. آنتی‌بادی‌های ضدویروس به آنتی‌ژن‌های پوشش یا کپسید ویروس متصل شده و به طور عمده به عنوان آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده عمل می‌کنند و از اتصال ویروس‌ها و ورود آنها به درون سلول‌های میزبان جلوگیری می‌نمایند. بنابراین آنتی‌بادی‌ها هم از شروع عفونت و هم از گسترش سلول به سلول آن جلوگیری می‌کنند. آنتی‌بادی‌های ترشحی به ویژه از ایزوتایپ IgA در خنثی‌سازی ویروس‌هائی که از طریق مخاط تنفسی و روده‌ای وارد بدن می‌شوند، نقش مهمی دارند. ایمونیزاسیون خوراکی بر علیه فلج اطفال از طریق القای ایمنی مخاطی عمل می‌کند. علاوه بر خنثی‌سازی، آنتی‌بادی‌ها ذرات ویروسی را اپسونیزه می‌کنند و پاکسازی آنها توسط فاگوسیت‌ها را افزایش می‌دهند. فعال شدن کمپلمان نیز ممکن است در ایمنی با واسطهٔ آنتی‌بادی بر علیه ویروس‌ها شرکت کند و این عمل را عمدتاً از طریق تقویت فاگوسیتوز و احتمالاً لیز مستقیم ویروس‌هایی که پوشش لیپیدی دارند، انجام می‌دهد.

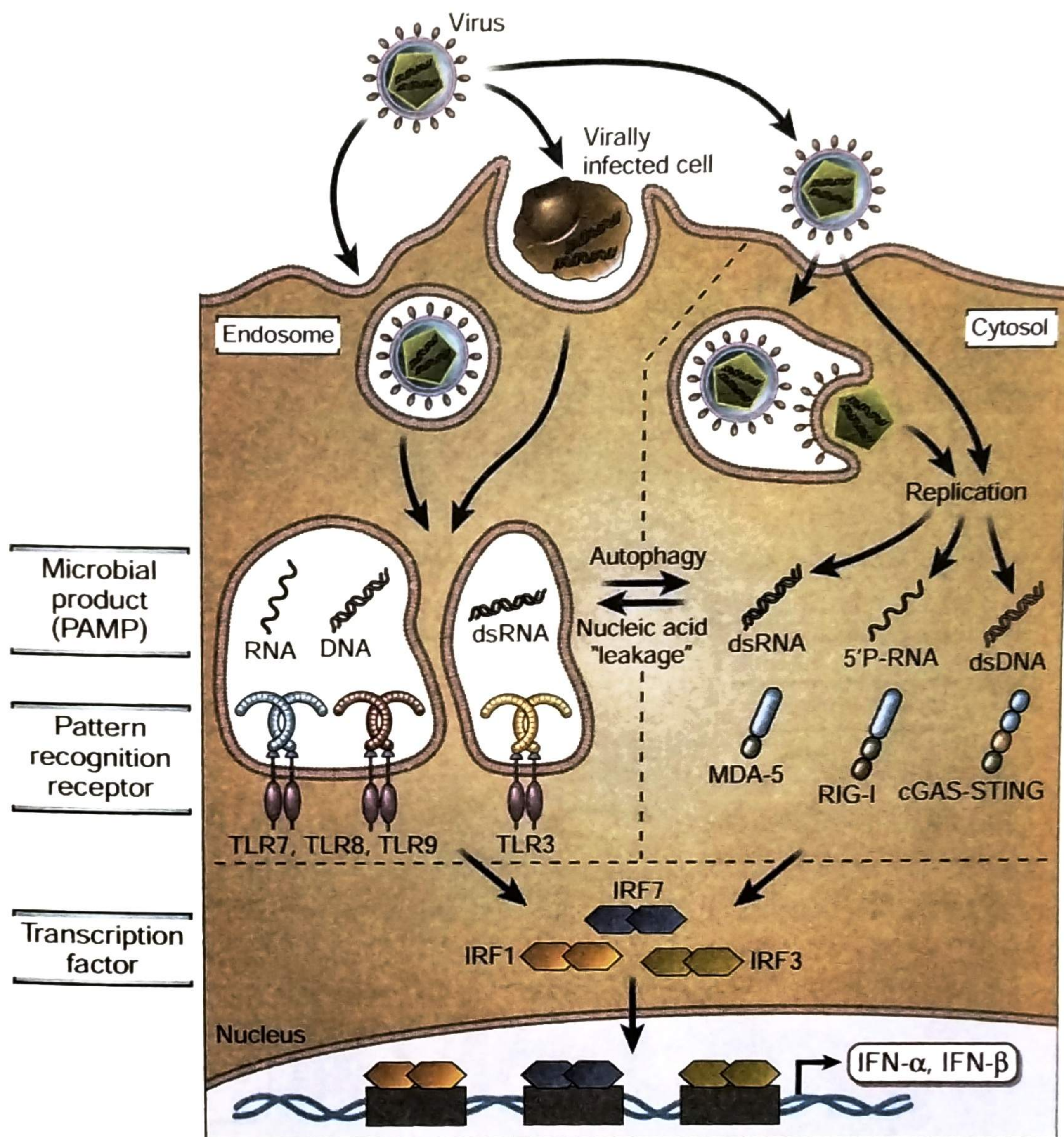
اهمیت ایمنی هومورال در دفاع علیه عفونت‌های ویروسی با این مشاهدات تأیید شده است که مقاومت در برابر یک ویروس خاص، خواه توسط عفونت یا واکسیناسیون القاء شده باشد، اغلب مختص نوع سرولوژیک خاصی از آن ویروس (تعیین شده به وسیلهٔ آنتی‌بادی‌ها) است. مثال از این مورد ویروس آنفلوانزا است که تماس با یک نوع سرولوژیک این ویروس باعث ایجاد مقاومت علیه سایر سروتیپ‌های ویروسی نمی‌شود. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده مانع آلوده‌شدن سلول‌ها به وسیلهٔ ویروس‌ها می‌گردند و از انتشار آنها از سلولی به سلول دیگر جلوگیری می‌کنند ولی ویروس‌ها بعد از این که وارد سلول‌ها شده و در داخل سلول‌ها تکثیر پیدا می‌کنند، در دسترس آنتی‌بادی‌ها نیستند. بنابراین ایمنی هومورالی که بر اثر عفونت قبلی یا واکسیناسیون ایجاد شده است، می‌تواند افراد را در برابر عفونت ویروسی محافظت کند ولی قادر به ریشه کنی عفونت استقراریافته نمی‌باشد.

نابودی ویروس‌هایی که در درون سلول‌ها زندگی می‌کنند، توسط CTLها صورت می‌پذیرد که سلول‌های آلوده را می‌کشند. همان طوری که در فصول قبلی گفته شد، وظیفهٔ فیزیولوژیک اصلی CTLها مراقبت در برابر عفونت‌های ویروسی است. اکثر CTLهای اختصاصی ویروس‌ها، سلول‌های $CD8^+$ T هستند که آنتی‌ژن‌های ویروسی سیتوزولیک را که اغلب در داخل سلول ساخته شده‌اند همراه با مولکول‌های MHC کلاس I شناسایی می‌کنند. اگر سلول آلوده یک سلول بافتی باشد و نه یک سلول عرضه کننده آنتی‌ژن (APC) حرفه‌ای مانند DC، سلول آلوده یا پروتئین‌های ویروسی آزاد شده از سلول، ممکن است



شکل ۸-۱۶. پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو علیه ویروس‌ها. **A.** کینتیک پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو علیه یک عفونت ویروسی. **B.** مکانیسم‌هایی که به وسیله آنها ایمنی ذاتی و آداپتیو از عفونت‌های ویروسی جلوگیری کرده یا این عفونت‌ها را حذف می‌کنند. ایمنی ذاتی با واسطه اینترفرون‌های (IFNs) نوع I (جلوگیری از عفونت) و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) (حذف سلول آلوده) صورت می‌پذیرد. ایمنی آداپتیو با واسطه آنتی‌بادی‌ها و لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLs) است که به ترتیب مانع عفونت شده و سلول آلوده را می‌کشند.

توسط DC فاگوسیتوز شود. این سلول به منظور آغاز پاسخ ضد ویروسی سلول T، آنتی‌ژن‌های ویروسی را پردازش می‌کند و به سلول‌های $CD8^+$ T بکر، ارائه می‌کند. این فرآیند ارائه متقاطع (cross presentation) یا حساس‌شدن متقاطع (cross priming) در فصل ۶ توضیح داده شد (شکل ۱۴-۶ را ببینید). تمایز کامل سلول‌های $CD8^+$ CTL نیازمند



شکل ۹-۱۶. تولید اینترفرون‌های نوع I. اسیدهای نوکلئیک ویروسی در سلول‌های آلوده مسیرهای متعددی را فعال می‌کنند که منجر به تولید اینترفرون‌های (IFNs) نوع I ضد ویروسی می‌شوند. اگر ویروس‌ها از طریق اندوسیتوز وارد سلول شوند، RNA و DNA ویروسی می‌توانند به پذیرنده‌های شبه- Toll (TLRs) موجود در غشای اندوزومی متصل شده و سیگنال‌های فعال کنندهٔ فاکتورهای پاسخ IFN (IRFs) و بروز ژن IFN نوع I را تحریک کنند. در طی همانندسازی ویروسی، RNA ویروسی در سیتوزول می‌تواند پذیرنده‌های شبه- ژن القایی رتینوئیک اسید (RIG) نظیر ژن مرتبط با تمایز ملانومای ۵ (MDA5) و RIG-1 را فعال کند، و dsDNA ویروسی می‌تواند مسیر cGAS-STING را فعال نماید، هر دوی آنها منجر به فعال‌سازی IRF و بروز ژن IFN نوع I می‌شوند. ds، Double stranded؛ cGAS، cyclic guanosine monophosphate-adenosine monophosphate؛ STING، stimulator of IFN genes.

سایتوکاین‌های تولید شده توسط سلول‌های $CD4^+$ T یاریگر و یا مولکول‌های کمک محرکی است که بر روی APCها بروز می‌کنند (فصل ۱۱ را ببینید). همانطور که در فصل ۹ و ۱۱ اشاره شد، در جریان عفونت‌های ویروسی تکثیر شدیدی در سلول‌های $CD8^+$ T اتفاق می‌افتد و بیشتر سلول‌های تکثیر یافته تنها برای تعدادی از پپتیدهای ویروسی اختصاصی هستند. سلول‌های T فعال‌شده به CTLهای مجری، تمایز پیدا می‌کنند که قادرند هر سلول هسته‌دار آلوده که در درون سیتوزول خود، آنتی‌ژن‌های ویروسی را تولید کرده و پپتیدهای حاصل از این آنتی‌ژن‌ها را بر سطح مولکول‌های MHC کلاس I سطح سلول عرضه می‌کنند، را از بین ببرند. اثرات ضدویروسی CTLها به طور عمده ناشی از کشتن سلول‌های آلوده می‌باشد ولی مکانیسم‌های دیگری نیز وجود دارند نظیر فعال‌شدن نوکلئازها درون سلول‌های آلوده که ژنوم ویروسی را تجزیه می‌کنند و موجب ترشح سایتوکاین‌هایی مانند IFN-γ می‌شوند که فاگوسیت‌ها را فعال می‌کنند.

بسیاری از شواهد بالینی و آزمایشگاهی اهمیت CTLها را در دفاع علیه عفونت‌های ویروسی تأیید می‌کنند. در بیماران و حیواناتی که از نظر لنفوسیت‌های T کمبود دارند، استعداد ابتلا به این گونه عفونت‌ها افزایش می‌یابد. انسان‌ها و حیوانات آزمایشگاهی را می‌توان با انتقال انتخابی سلول‌های CTL محدود به MHC-I و اختصاصی ویروس، بر علیه برخی از عفونت‌های ویروسی محافظت کرد. ویروس‌ها مکانیسم‌های مختلفی برای فرار از حملهٔ CTLهای $CD8^+$ به کار می‌گیرند. اینها شامل توقف پردازش و عرضه آنتی‌ژن‌ها از مسیر MHC کلاس I و خاموش کردن پاسخ‌های سلول $CD8^+$ T از طریق القای پدیدهٔ خستگی می‌باشند. این مکانیسم‌های فرار بعداً در این فصل بحث می‌گردد.

در عفونت‌های نهفته، DNA ویروس در سلول میزبان وجود دارد اما ویروس تکثیر نمی‌شود و سلول آلوده را نمی‌کشد. نهفتگی، ویژگی چندین عفونت ویروسی، به ویژه عفونت با ویروس‌های DNAدار خانواده‌های poxvirus و herpesvirus می‌باشد. در عفونت‌های ویروسی نهفته، DNA ویروسی می‌تواند وارد DNAی سلول‌های آلوده گردد، اما هیچ ویروس عفونی تولید نمی‌شود. پاسخ ایمنی میزبان، عفونت را کنترل می‌کند اما حذف نمی‌کند. اگر سیستم ایمنی میزبان به هر دلیلی دچار کمبود شود، ویروس ممکن است دوباره فعال شده و بیماری بالینی جدی ایجاد کند. برای مثال زونا که به دلیل دوباره فعال‌شدن عفونت نهفتهٔ واریسلا (varicella) ایجاد می‌شود و تبخال که به دلیل دوباره فعال‌شدن ویروس نهفتهٔ هرپس سیمپلکس (herpes simplex) ایجاد می‌گردد.

در برخی از عفونت‌های ویروسی CTLها می‌توانند مسئول آسیب بافتی باشند. درجاتی از ایمونوپاتولوژی با پاسخ‌های میزبان نسبت به بسیاری، و شاید اغلب عفونت‌های ویروسی همراه می‌باشد. یک مدل تجربی از بیماری که در آن شرایط پاتولوژیک در درجهٔ اول توسط پاسخ ایمنی میزبان ایجاد می‌شود، عفونت با ویروس کوریومننژیت لنفوسیتی (lymphocytic choriomeningitis virus [LCMV]) در موش‌ها است که باعث التهاب در مننژ نخاعی می‌گردد. LCMV سلول‌های مننژ را آلوده می‌کند اما غیرسایتوپاتیک است و مستقیماً به آنها صدمه نمی‌زند. این ویروس باعث تکامل CTLهای اختصاصی ویروس می‌شود که در تلاش فیزیولوژیک برای حذف عفونت ویروسی، سلول‌های مننژ را نیز نابود می‌کنند. بنابراین، در موش‌های طبیعی دارای سیستم ایمنی سالم، مننژیت ایجاد می‌شود، در حالی که در موش‌هایی که در سلول‌های T نقص دارند و با LCMV آلوده می‌شوند، بیماری توسعه پیدا می‌کند و به جای آن به ناقلین مزمن ویروس تبدیل می‌گردند. ظاهراً این یافته‌ها با آنچه در حالت عادی مشاهده می‌شود تناقض دارند زیرا معمولاً افرادی که کمبود ایمنی دارند نسبت به افراد سالم در برابر بیماری‌های عفونی مستعدتر هستند. عفونت با ویروس هپاتیت B در انسان ویژگی غیرمعمولی دارد که افراد مبتلا به کمبود ایمنی در صورت آلوده شدن با ویروس، اغلب بیمار نمی‌شوند اما به صورت ناقل در می‌آیند و می‌توانند عفونت را به سایر افراد سالم منتقل کنند. کبد بیماران مبتلا به هپاتیت فعال حاد و مزمن حاوی تعداد زیادی سلول $CD8^+$ T است و CTLهای محدود به MHC کلاس I اختصاصی ویروس هپاتیت را می‌توان از نمونه‌های بیوپسی کبد جدا کرد و در شرایط in vitro تکثیر داد. این یافته‌ها، این نظریه را تأیید می‌کنند که پاسخ CTL دلیل اصلی آسیب بافتی در هپاتیت ویروسی است.

ویروس SARS-CoV-2 برخی اوقات واکنش التهابی

سیستمیکی را القا می‌کند که منجر به پاتولوژی و تظاهرات بالینی COVID-19 می‌گردد. التهاب همراه با افزایش تولید سایتوکاین‌های متعدد می‌باشد. در برخی بیماران، التهاب شدید و تهدیدکنندهٔ زندگی می‌باشد. بیماری شدید، با التهابی که تا حد زیادی ناشی از سلول‌های میلوئیدی بوده، و همراه با فعال‌سازی گستردهٔ مونوسیت و تولید سایتوکاین، القا شده با RNA ویروسی و احتمالاً بقایای سلول‌های مرده، می‌باشد، مشخص می‌گردد. اغلب لنفوپنی شدید همراه با کاهش سلول‌های T وجود دارد. مشارکت سلول‌های ایمنی آداپتیو در التهاب، در این بیماری به خوبی مشخص نشده است، این که چرا این کروناویروس خاص گرایش به ایجاد چنین واکنشی دارد نیز معلوم نیست. همچنین مشخص نیست که چرا بیماری شدید در افراد مسن‌تر، به خصوص در مردان با بیماری زمینه‌ای نظیر دیابت نوع ۲، دیده می‌شود.

پاسخ‌های ایمنی در برابر عفونت‌های ویروسی می‌توانند از راه‌های دیگری نیز در ایجاد بیماری نقش داشته باشند. آنتی‌بادی‌های ضد ویروسی می‌توانند از طریق اتصال به پذیرنده‌های Fc موجب فعال‌سازی ماکروفاژها و دیگر سلول‌های میلوئیدی شوند و حتی ورود ویروس‌ها به درون سلول‌های میزبان را افزایش دهند. فرض بر این است که این واکنش‌ها که تشدید با واسطه آنتی‌بادی (antibody-mediated enhancement) نامیده می‌شود، منجر به افزایش التهاب ریوی همراه با برخی عفونت‌های ویروسی نظیر کروناویروس‌ها، ویروس دنگی (dengue) و ویروس سینسیشیال تنفسی (respiratory syncytial virus)، می‌گردد. به دنبال عفونت پایدار با بعضی ویروس‌ها نظیر هپاتیت B، کمپلکس‌های ایمنی در گردش خون تشکیل می‌شوند که شامل آنتی‌ژن‌های ویروسی و آنتی‌بادی‌های اختصاصی می‌باشند (فصل ۱۹ را ببینید). این کمپلکس‌ها در رگ‌های خونی رسوب کرده و موجب واسکولیت سیستمیک می‌شوند. برخی کروناویروس‌هایی که بیماری تهدیدکنندهٔ زندگی شدید ایجاد می‌کنند، ممکن است موجب آسیب اندوتلیال شوند و انعقاد را فعال کنند و بنابراین منجر به تشکیل لختهٔ موضعی و آسیب بافتی می‌شوند. برخی از پروتئین‌های ویروسی توالی‌های اسید آمینه‌ای دارند که در بعضی از آنتی‌ژن‌های خودی نیز یافت می‌شوند. به نظر می‌رسد که به سبب این «تقلید مولکولی» ایمنی ضدویروسی می‌تواند منجر به پاسخ‌های ایمنی بر علیه آنتی‌ژن‌های خودی گردد.

جدول ۳-۱۶. مکانیسم‌های گریز ویروس‌ها از سیستم ایمنی

مکانیزم گریز از سیستم ایمنی	مثال
تغییرات آنتی‌ژنی	آنفلوانزا، رینوویروس، HIV
مهار پردازش آنتی‌ژن	
بلوکه کردن ناقل TAP	HSV
حذف مولکول‌های MHC کلاس I از ER	CMV
تولید مولکول‌های MHC تله (decoy) برای مهار سلول‌های NK	سایتومگالوویروس (موشی)
تولید مولکول‌های مشابه پذیرنده سایتوکاین	واکسینیا، ویروس‌های آبله (IL-1، IFN-γ)، سایتومگالوویروس (کموکاین)
تولید سایتوکاین ایمونوساپرسیو	ویروس اپشتین ـ بار (IL-10)
عفونت و مرگ و یا اختلال عملکردی سلول‌های ایمنی	HIV
مهار فعال‌سازی کمپلمان	
فراخوانی فاکتور H	HIV
الحاق CD59 در پوشش ویروسی	HIV، واکسینیا، CMV انسانی
مهار ایمنی ذاتی	
مهار دسترسی به حسگر RIG-I RNA	واکسینیا، HIV
مهار PKR (سیگنالینگ توسط پذیرندهٔ IFN)	HIV، HCV، HSV، پولیو

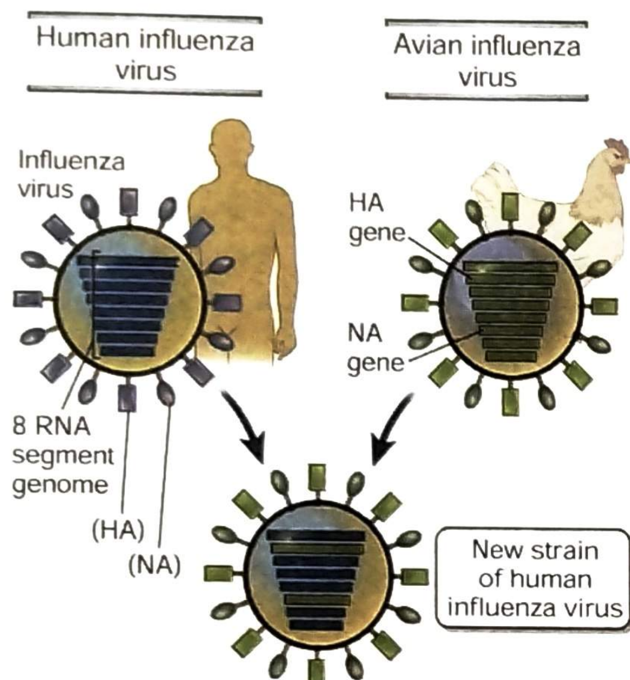
مثال‌هایی به عنوان نماینده مکانیسم‌های مختلفی که ویروس‌ها برای مقاومت در برابر ایمنی میزبان به کار می‌برند، لیست شده است.

CMV, cytomegalovirus; ER, endoplasmic reticulum; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; HSV, herpes simplex virus; IFN, interferon; IL, interleukin; MHC, major histocompatibility complex; NK cells, natural killer cells; TAP, transporter associated with antigen processing.

گریز ویروس‌ها از ایمنی

ویروس‌ها مکانیسم‌های متعددی را برای گریز از ایمنی میزبان به کار می‌گیرند (جدول ۳-۱۶).

- ***ویروس‌ها می‌توانند آنتی‌ژن‌هایشان را تغییر دهند و بنابراین دیگر مورد هدف پاسخ‌های ایمنی قرار نمی‌گیرند.*** شایع‌ترین آنتی‌ژن‌هایی که تغییر می‌کنند، گلیکوپروتئین‌های سطحی هستند که توسط آنتی‌بادی‌ها شناسایی می‌شوند، اما اپی‌توپ‌های سلول T نیز می‌توانند تغییر کنند. مکانیسم‌های اصلی تنوع آنتی‌ژنی، موتاسیون‌های نقطه‌ای و دسته‌بندی مجدد (reassortment) RNA ژنومی در ویروس‌های RNAدار است که منجر به دریفت و شیفت آنتی‌ژنی می‌شود. این فرآیندها نقش مهمی در گسترش ویروس آنفلوانزا دارند. دو آنتی‌ژن مهم ویروس، هماگلوتینین تریمریک ویروسی (پروتئین spike ویروسی) و نورآمینیداز هستند. ژنوم ویروسی در ژن‌هایی که این دو پروتئین را کد می‌کنند، موتاسیون پیدا کرده و تغییر ایجاد شده **دریفت آنتی‌ژنی** نامیده می‌شود. از طرف دیگر، ژنوم‌های RNA سگمانته شده سویه‌های متنوعی از ویروس آنفلوانزا که در گونه‌های مختلف میزبان زندگی می‌کنند، می‌توانند در سلول‌های میزبان نوترکیب شده و این ویروس‌های مجدداً دسته‌بندی شده (reassorted) ممکن است به نحو چشمگیری از انواع معمول متفاوت باشند (شکل ۱۰-۱۶). دسته‌بندی مجدد (Reassortment) ژن‌های ویروسی منجر به تغییر ساختار آنتی‌ژنی می‌شود که به آن **شیفت آنتی‌ژنی** گفته می‌شود و می‌تواند ویروس‌های مجزایی مانند ویروس آنفلوانزای پرندگان یا خوکی را ایجاد کند. به دلیل تغییر آنتی‌ژنی، یک ویروس می‌تواند نسبت به ایمنی ایجاد شده در جمعیت توسط عفونت‌های قبلی مقاوم باشد. پاندمی‌های آنفلوانزا که در سال‌های ۱۹۱۸، ۱۹۵۷ و ۱۹۶۸ رخ داده‌اند همگی توسط سویه‌های مختلف این ویروس به وجود آمده‌اند و پاندمی H1N1 در سال ۲۰۰۹ به دلیل سویه‌ای بود که رشته‌های RNA ژنومی آن در گونه‌های اندمیک در خوک، پرندگان و انسان دسته‌بندی مجدد شده بود. سویه‌های ویروسی ماهرتر به سرعت



شکل ۱۰-۱۶. ایجاد سویه‌های جدید ویروس آنفلوانزا با نوترکیبی ژنتیکی (شیفت آنتی‌ژنی). ژنوم ویروس آنفلوانزا از ۸ رشته RNA مجزا تشکیل شده است که امکان نوترکیبی ژنتیکی به وسیله دسته‌بندی مجدد (reassortment) قطعات در میزبان‌های مختلف مانند خوک (نشان داده نشده است)، پرندگان و انسان را که همزمان با دو سویه مختلف آلوده شده‌اند، فراهم می‌کند. این دسته‌بندی مجدد ژنتیکی ویروس‌های جدیدی را ایجاد می‌کند که از لحاظ ژنتیکی از پیش‌سازهای آنها متفاوت هستند و بنابراین قادرند از شناسایی توسط سیستم ایمنی در تعداد زیادی از میزبان‌های تازه آلوده شده فرار کنند. ویروس آنفلوانزای H1N1 که مسئول پاندمی سال ۲۰۰۹ بوده توسط دسته‌بندی مجدد ویروس‌های خوک، پرندگان و انسان در خوک‌ها ایجاد شده و سپس به انسان بازگشته است. HA، هماگلوتینین؛ NA، نورآمینیداز.

ایجاد می‌شوند. از آنجا که سروتایپ‌های متعددی از رینوویروس‌ها وجود دارند، به نظر نمی‌رسد که واکسیناسیون علیه سرماخوردگی روش پیشگیری مناسبی برای این بیماری باشد. ویروس عامل AIDS یعنی HIV-1 نیز به علت میزان بالای خطا در نسخه‌برداری معکوس ژنوم RNA خود در طول تکثیر ویروسی توانایی فوق‌العاده زیادی در تغییر آنتی‌ژنی دارد (فصل ۲۱ را ببینید). در این شرایط، واکسیناسیون

پروفیلاکتیک را باید بر علیه پروتئین‌های ویروسی که تغییر نمی‌کنند، انجام داد.

- ***بعضی ویروس‌ها توانایی میزبان در القای وضعیت ضد ویروسی را مهار می‌کنند.*** کروناویروس‌های SARS-CoV، MERS-CoV و SARS-CoV-2 همگی می‌توانند پاسخ IFN نوع یک میزبان را خاموش کنند. از بین ۲۹ پروتئین تولید شده توسط SARS-CoV-2، ۱۰ پروتئین به منظور کاهش دادن یا ممانعت کردن از تولید IFN نوع یک میزبان اختصاص یافته‌اند. آنها این کار را به روش‌های مختلف انجام می‌دهند. برخی پروتئین‌های ویروسی، RNA ویروس را به‌گونه‌ای تغییر می‌دهند که بیشتر شبیه به mRNA میزبان شود (از طریق اضافه کردن یک نوع کلاه ۷- متیل گوانوزین و از طریق اضافه کردن یک گروه 2′O- متیل به ریبوز موجود در نوکلئوتید بعدی). این تغییر، از شناسایی توسط RIG-1 و MDA-5 جلوگیری می‌کند (فصل ۴ را ببینید). سایر پروتئین‌ها، ترجمه اینترفرون‌های نوع یک میزبان را تضعیف می‌کنند.

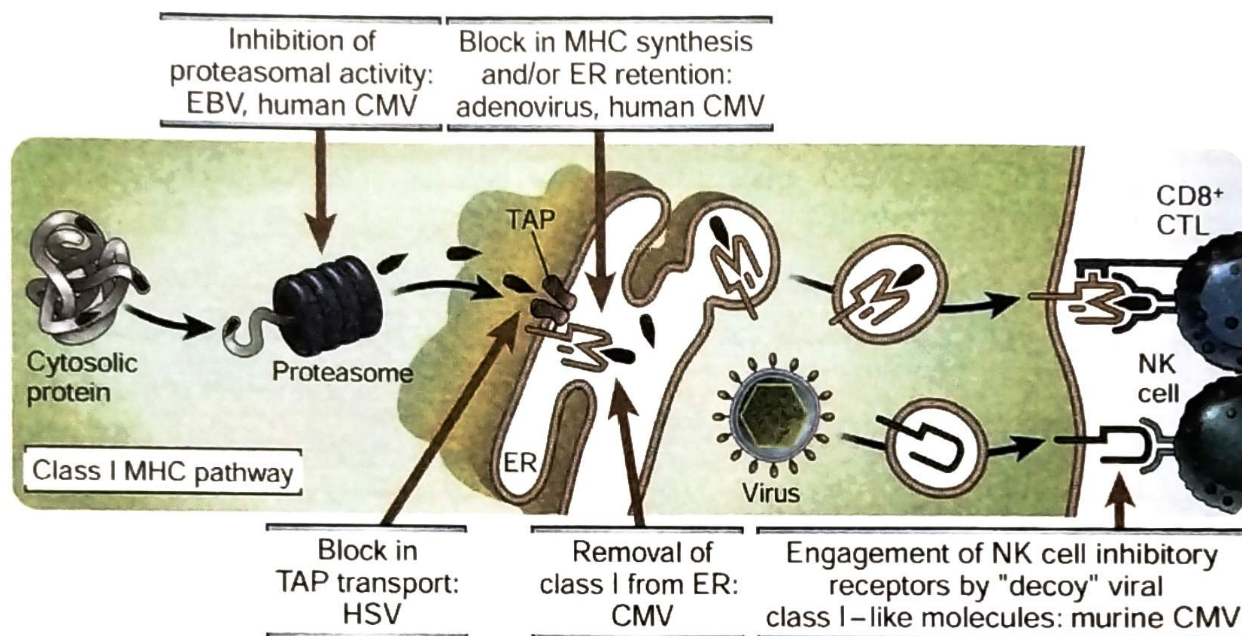
این مشاهده که افرادی که اتوآنتی‌بادی‌هایی علیه IFNهای نوع یک خودشان تولید می‌کنند یا نقایص ژنتیکی دارند که بر تولید یا سیگنالینگ IFN اثر می‌گذارند، در معرض خطر بالایی برای ابتلا به فرم شدید COVID-19 در اثر عفونت SARS-CoV-2 هستند، تأکید بیشتری بر اهمیت IFNهای نوع I به عنوان مکانیسم ضد ویروسی دارد.

- ***بعضی از ویروس‌ها، عرضهٔ آنتی‌ژن‌های پروتئینی سیتوزولی در همراهی MHC کلاس I را مهار می‌کنند.*** ویروس‌ها انواعی از پروتئین‌ها را می‌سازند که مراحل مختلف پردازش، انتقال و عرضه آنتی‌ژن را متوقف می‌کنند (شکل ۱۱–۱۶). مهار عرضهٔ آنتی‌ژن سرهم‌شدن و بروز مولکول‌های MHC کلاس I پایدار و در نتیجه عرضهٔ پپتیدهای ویروسی را متوقف می‌کند. به این ترتیب، سلول‌هایی که توسط چنین ویروس‌هایی آلوده شده‌اند، نمی‌توانند به وسیلهٔ CTLهای $CD8^+$ مورد شناسایی قرار گیرند یا کشته شوند. همان طور که پیشتر بحث شد، سلول‌های NK، توسط سلول‌های آلوده به ویژه در غیاب مولکول‌های MHC کلاس I فعال می‌شوند. برخی از ویروس‌ها ممکن است پروتئین‌هایی را تولید کنند که به عنوان لیگاند برای پذیرنده‌های مهاری سلول‌های NK عمل کرده و بنابراین فعال‌شدن آنها را مهار می‌کنند.

- ***بعضی از ویروس‌ها مولکول‌هایی را تولید می‌کنند که باعث مهار فاز اجرایی پاسخ‌های ایمنی می‌شوند.*** ویروس‌های آبله (Poxviruses) مولکول‌هایی را کُد می‌کنند که توسط سلول‌های آلوده ترشح شده و به چندین سایتوکاین شامل IFN-γ، TNF، IL-1، IL-18 و کموکاین‌ها متصل می‌شوند. این پروتئین‌های ترشحی با اتصال به سایتوکاین‌ها ممکن است به عنوان آنتاگونیست‌های رقابتی سایتوکاین‌ها عمل کنند. ویروس اپشتاین ـ بار پروتئینی شبیه به سایتوکاین IL-10 را تولید می‌کند که از فعال‌شدن ماکروفاژها و DCها جلوگیری کرده و بنابراین ایمنی سلولی را سرکوب می‌کند. این نمونه‌ها تنها نشانگر بخش بسیار کوچکی از مولکول‌های ویروسی سرکوبگر سیستم ایمنی هستند. شناسایی مولکول‌های فوق این احتمال را برمی‌انگیزد که ویروس‌ها در جریان گذر از میزبان‌های انسانی، ژن‌های مربوط به مهارکننده‌های درون‌زاد پاسخ‌های ایمنی را کسب کرده‌اند تا بتوانند انسان‌ها را آلوده کنند و در بدن آنها کلونیزه شوند.

- ***بعضی از عفونت‌های ویروسی مزمن، با شکست در پاسخ‌های CTL همراه هستند که فرسودگی (exhaustion) نامیده می‌شود و اجازه می‌دهد ویروس‌ها، باقی بمانند.*** مطالعات در مورد عفونت مزمن با LCMV در موش‌ها نشان داد که این نوع کمبود ایمنی ممکن است ناشی از تحریک آنتی‌ژنی مداوم باشد که منجر به افزایش بیان پذیرنده‌های مهاری سلول T، نظیر PD-1 (programmed death 1) می‌شود (شکل ۳–۱۱ را ببینید). شواهدی مبنی بر فرسودگی سلول $CD8^+$ T در عفونت‌های ویروسی مزمن در انسان‌ها، نظیر HIV و عفونت ویروس هپاتیت وجود دارد. اهمیت فیزیولوژیک مهار سلول T به واسطهٔ PD-1، احتمالاً محدود کردن پاتولوژی ایجاد شده توسط پاسخ‌های ایمنی قوی به ویروس‌ها می‌باشد.

- ***ویروس‌ها ممکن است سلول‌های صلاحیت‌دار***



شکل ۱۱-۱۶. مکانیسم‌هایی که توسط آنها ویروس‌ها شناسایی توسط سلول‌های $CD8^+$ T و سلول‌های NK را مهار می‌کنند. مسیر عرضه آنتی‌ژن توسط کمپلکس سازگاری بافتی اصلی (MHC) کلاس I نشان داده شده است، همراه با مثال‌هایی از ویروس‌هایی که مراحل مختلف این مسیر را متوقف می‌کنند. علاوه بر مداخله در شناسایی توسط سلول‌های $CD8^+$ T، برخی از ویروس‌ها مولکول‌های MHC تله (decoy) تولید می‌کنند که پذیرنده‌های مهاری سلول‌های کشندهٔ طبیعی (NK cells) را درگیر می‌کنند. CMV، cytomegalovirus؛ CTL، cytotoxic T lymphocyte؛ EBV، Epstein-Barr virus؛ ER، endoplasmic reticulum؛ HSV، herpes simplex virus؛ TAP، transporter associated with antigen processing.

ایمنی را آلوده و نابود یا غیرفعال کنند. نمونه بارز این پدیده، HIV است که از طریق آلوده‌کردن و حذف سلول‌های $CD4^+$ T به حیات خود ادامه می‌دهد و می‌دانیم که این سلول‌ها القاءکننده‌های اصلی پاسخ‌های ایمنی در برابر آنتی‌ژن‌های پروتئینی هستند.

ایمنی در برابر انگل‌ها

انگل‌ها شامل پروتوزوآی تک‌سلولی، کرم‌های چند سلولی پیچیده (helminths) و انگل‌های خارج بدن (ectoparasites) (مانند کنه‌ها و مایت‌ها) هستند. عفونت‌های انگلی مشکلات اصلی سلامت در کشورهای با درآمد پایین می‌باشند. تخمین زده می‌شود که تقریباً ۳۰٪ جمعیت جهان از آلودگی‌های انگلی رنج می‌برند. سالانه تقریباً ۲۰۰ میلیون مورد جدید مالاریا و تقریباً ۴۰۰,۰۰۰ مرگ در سراسر جهان وجود دارد. عظمت این مشکل بهداشت عمومی، علت اصلی توجه زیاد به ایمنی در برابر انگل‌ها و به وجود آمدن ایمونوپارازیتولوژی به عنوان یک شاخهٔ مجزا از ایمونولوژی می‌باشد.

بسیاری از انگل‌ها چرخهٔ زندگی پیچیده‌ای را می‌گذرانند که بخشی از آن در انسان‌ها (یا سایر مهره‌داران) و بخش دیگر آن در میزبان‌های حد واسط نظیر مگس‌ها، کنه‌ها و حلزون‌ها سپری می‌گردد. انسان‌ها معمولاً توسط نیش میزبان حدواسط آلوده یا قرارگرفتن در محیط خاص مشترک با آنها آلوده می‌شوند. برای نمونه، مالاریا و تریپانوزومیازیس از طریق نیش حشرات منتقل می‌شوند و شیستوزومیازیس از طریق تماس با آب‌هایی که حلزون‌های آلوده در آنها زندگی می‌کنند، منتقل می‌گردد. بسیاری از عفونت‌های انگلی، به دلیل ضعف ایمنی ذاتی و توانایی انگل‌ها برای فرار یا مقاومت در برابر حذف توسط پاسخ‌های ایمنی آداپتیو، مزمن هستند. علاوه بر این، اکثر داروهای ضدانگل در کشتن ارگانیسم‌ها کارایی ندارند. افرادی که در مناطق اندمیک زندگی می‌کنند به سبب تماس مداوم، مکرراً به شیمی‌درمانی

نیاز پیدا می‌کنند، اما این امر به دلیل هزینهٔ بالا و مشکلات حمل و نقل غیرممکن می‌باشد.

ایمنی ذاتی در برابر انگل‌ها

اگرچه نشان داده شده است که انواع انگل‌های تک‌یاخته‌ای و کرمی می‌توانند مکانیسم‌های مختلف ایمنی ذاتی را فعال کنند، ولی اغلب توانایی بقاء و تکثیر در بدن میزبان را دارند زیرا به خوبی برای مقاومت در برابر مکانیسم‌های دفاعی میزبان سازگاری پیدا کرده‌اند. مهمترین پاسخ ایمنی ذاتی در تک‌یاخته‌ها فاگوسیتوز است ولی بسیاری از آنها در برابر کشته‌شدن توسط فاگوسیت‌ها مقاومت نشان می‌دهند و حتی ممکن است در درون ماکروفاژها تکثیر پیدا کنند. بعضی تک‌یاخته‌ها، مولکول‌های سطحی را بارز می‌کنند که توسط TLRها شناسایی شده و فاگوسیت‌ها را فعال می‌کنند. گونه‌های پلاسمودیوم (تک‌یاخته‌های ایجادکننده مالاریا)، توکسوپلاسما گوندی (عامل توکسوپلاسموز)، و گونه‌های کریپتوسپوریدیوم (انگل اصلی ایجادکننده اسهال در افراد آلوده به HIV) همگی گلیکولیپیدهایی را بارز می‌کنند که می‌توانند TLR2 و TLR4 را فعال کنند. ائوزینوفیل‌ها از طریق آزادسازی محتویات گرانولی‌شان که قادر به تخریب پوشش کرم‌ها می‌باشد، در پاسخ ذاتی به کرم‌ها مشارکت می‌کنند. فاگوسیت‌ها، انگلهای کرمی را نیز مورد حمله قرار می‌دهند و مواد میکروب‌کشی ترشح می‌کنند تا ارگانیسم‌ها را از بین ببرند. اگرچه بسیاری از کرم‌ها، پوشش سفتی دارند که آنها را نسبت به مکانیسم‌های سلول‌کشی نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها مقاوم می‌کند و به اندازه‌ای بزرگ هستند که توسط این فاگوسیت‌ها قابل بلع نیستند. برخی از تک‌یاخته‌ای‌ها وکرم‌ها مسیر فرعی کمپلمان را فعال می‌کنند، ولی آنها استراتژی‌های مؤثری را نیز برای فرار از سیستم کمپلمان تکامل داده‌اند.

ایمنی آداپتیو در برابر انگل‌ها

تک‌یاخته‌های مختلف و کرم‌ها از لحاظ ویژگی‌های ساختاری و بیوشیمیایی، چرخهٔ زندگی و مکانیسم‌های بیماریزایی تنوع زیادی دارند. بنابراین جای تعجب نیست که انگل‌های مختلف پاسخ‌های ایمنی آداپتیو (اختصاصی) متفاوتی را برمی‌انگیزند (جدول ۴-۱۶). بعضی تک‌یاخته‌های بیماریزا به گونه‌ای تکامل یافته‌اند که در داخل سلول‌های میزبان به بقاء خود ادامه می‌دهند، از این رو مکانیسم‌های حفاظتی در برابر این ارگانیسم‌ها شبیه همان مکانیسم‌هایی هستند که موجب حذف باکتری‌های درون سلولی و ویروس‌ها می‌گردند. برخلاف آن، متازوآها (metazoa) نظیر کرم‌ها در بافت‌های خارج سلولی زنده می‌مانند و حذف آنها اغلب به انواع خاصی از پاسخ‌های آنتی‌بادی بستگی دارد.

مکانیسم دفاعی اصلی علیه تک‌یاخته‌هایی که در درون ماکروفاژها زندگی می‌کنند، ایمنی سلولی به ویژه فعال‌شدن ماکروفاژها توسط سایتوکاین‌های مشتق از سلولهای Th1 است. آلودگی موش‌ها با ***لیشمانیا ماژور***، تک‌یاخته‌ای که درون اندوزوم‌های ماکروفاژها زندگی می‌کند، نشان می‌دهد چگونه مقاومت یا استعداد در برابر بیماری با برتری پاسخ‌های Th1 یا Th2 تعیین می‌شود (شکل ۱۲-۱۶). مقاومت در برابر عفونت با فعال‌شدن سلول‌های Th1 اختصاصی ***لیشمانیا*** همراه است که IFN-γ تولید می‌کنند و در نتیجه ماکروفاژها را فعال می‌نمایند تا انگل‌های درون سلولی را از بین ببرند. برعکس، در صورتی که این تک‌یاخته سلول‌های Th2 را فعال کند به علت مهار فعال‌سازی کلاسیک ماکروفاژ توسط سایتوکاین‌های Th2، بقای انگل افزایش می‌یابد و ضایعات وخیم‌تر می‌شوند. اکثر سویه‌های خالص موش‌ها به عفونت با ***L. ماژور*** مقاوم هستند ولی موش خالص BALB/c و بعضی سویه‌های مرتبط از موش‌ها بسیار مستعد می‌باشند و اگر با دوز بالایی از انگل آلوده شوند، خواهند مرد. سویه‌های مقاوم در پاسخ به آنتی‌ژن‌های لیشمانیا مقدار زیادی IFN-γ می‌سازند، در حالی که سویه‌هایی که به لیشمانیازیس کشنده حساس هستند در پاسخ به این انگل مقدار بیشتری IL-4 تولید می‌کنند. تقویت پاسخ Th1 یا مهار پاسخ Th2 در سویه‌های حساس، مقاومت آنها را به عفونت افزایش می‌دهد. مکانیسم‌های این تفاوت‌های چشمگیر بین گونه‌های موشی مشخص نشده است.

تک‌یاخته‌هایی که در درون سلول‌های مختلف میزبان تکثیر پیدا می‌کنند و این سلول‌ها را نابود می‌سازند، همانند ویروس‌های سایتوپاتیک، پاسخ‌های آنتی‌بادی و CTL اختصاصی را برمی‌انگیزند. انگل مالاریا نمونه‌ای از این

جدول ۴-۱۶. پاسخ‌های ایمنی در برابر انگل‌های بیماریزا[a]

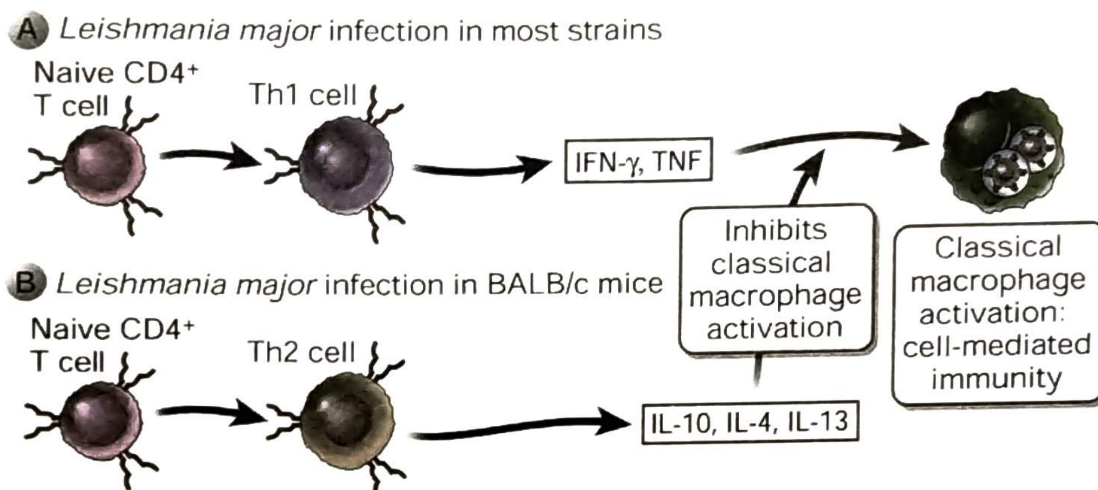
انگل	بیماری‌ها	مکانیسم‌های اصلی ایمنی حفاظتی
پروتوزوآ (تک‌یاخته)		
گونه‌های پلاسمودیوم	مالاریا	آنتی‌بادی‌ها و لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$
لیشمانیا دونوانی	لیشمانیوزیس (جلدی ـ مخاطی، منتشر)	سلول‌های Th1 $CD4^+$ ماکروفاژها را برای کشتن انگل‌های فاگوسیتوزشده، فعال می‌سازند
تریپانوزوم بروسئی	تریپانوزومیازیس آفریقایی	آنتی‌بادی‌ها
انتامبا هیستولیتیکا	آمیبیاز	آنتی‌بادی‌ها، فاگوسیتوز
متازوآ (پرسلولی)		
گونه‌های شیستوزوما	شیستوزومیازیس	کشتن توسط ائوزینوفیل‌ها، ماکروفاژها
فیلاریا (نظیر وشریا بانکروفتی)	فیلاریازیس	ایمنی سلولی، نقش آنتی‌بادی‌ها؟

a. نمونه‌های گزینش شده از انگل‌ها و پاسخ‌های ایمنی به آنها ذکر شده‌اند.

ارگانیسم‌ها است که به صورت عمده در طول زندگی خود در گلبول‌های قرمز و هپاتوسیت‌ها قرار دارد. سال‌ها تصور می‌شد که آنتی‌بادی‌ها مکانیسم حفاظتی اصلی علیه مالاریا هستند و تلاش‌های اولیه برای واکسیناسیون علیه این عفونت، روی تولید آنتی‌بادی متمرکز شده بود. در حال حاضر مشخص شده است که پاسخ CTL علیه انگل‌های موجود در هپاتوسیت‌ها روند دفاعی مهمی علیه انتشار این تک‌یاختهٔ درون سلولی می‌باشد. مشخص شده است که $IFN-\gamma$ در بسیاری از عفونت‌های تک‌یاخته‌ای مانند مالاریا، توکسوپلاسموز و کریپتوسپوریدیوز نقش حفاظتی دارد.

دفاع بر علیه بسیاری از عفونت‌های کرمی با فعال‌شدن سلول‌های Th2 و در نتیجه تولید آنتی‌بادی‌های IgE و فعال‌شدن ائوزینوفیل‌ها انجام می‌شود. کرم‌ها تمایز سلول‌های T بکر $CD4^+$ به زیرگروه سلول‌های Th2 ترشح‌کننده IL-4 و IL-5 را تحریک می‌کنند. IL-4 تولید IgE را تحریک می‌کند که به پذیرنده $Fc\varepsilon$ ماست‌سل‌ها متصل می‌شود و IL-5 ائوزینوفیل‌ها را فعال می‌کند. عملکرد توأم ماست‌سل‌ها و ائوزینوفیل‌ها منجر به حذف انگل‌ها از روده می‌شود، اگرچه این که آنها چگونه این کار را انجام می‌دهند، به طور دقیق مشخص نشده است. حذف برخی از نماتودهای روده‌ای ممکن است به دلیل مکانیسم‌های وابسته به Th2 باشد که به IgE نیاز ندارند مانند افزایش تولید موکوس و افزایش حرکات دودی روده‌ای که توسط سایتوکاین‌های Th2 ایجاد می‌شوند.

پاسخ‌های ایمنی آداپتیو بر علیه انگل‌ها نیز می‌توانند موجب آسیب بافتی شوند. برخی از انگل‌ها و فرآورده‌های آنها پاسخ‌های گرانولومایی همراه با فیبروز ایجاد می‌کنند. تخم‌های *شیستوزوما مانسونی (Schistosoma mansoni)* در کبد باقی می‌مانند و سلول‌های T $CD4^+$ را تحریک می‌کنند و آنها نیز به نوبهٔ خود باعث فعال‌شدن ماکروفاژها و ایجاد واکنش‌های DTH می‌شوند. واکنش‌های DTH منجر به تشکیل گرانولوم در اطراف تخم‌ها می‌گردند. یک جنبه غیرمعمول این گرانولوماها، به ویژه در موش، همراهی با پاسخ‌های Th2 می‌باشد (به یاد آورید که گرانولوماها عمدتاً، توسط پاسخ‌های Th1 بر علیه آنتی‌ژن‌های پایدار القاء می‌شوند، فصل ۱۹ را ببینید). چنین گرانولوماهای القاء شده توسط Th2، تخم‌های شیستوزوم را دربرمی‌گیرند، اما فیبروز شدیدی که به همراه این پاسخ ایمنی سلولی مزمن به وجود می‌آید؛ باعث سیروز، اختلال در جریان خون سیاهرگی در کبد و پرفشاری ورید باب می‌گردد. در فیلاریازیس لنفاوی، قرارگرفتن انگل‌ها در رگ‌های لنفاوی موجب آغاز پاسخ‌های ایمنی سلولی مزمن و در نهایت ایجاد فیبروز می‌شود که منجر به انسداد رگ‌های لنفاوی و لنفادم (lymphedema) شدید می‌گردد. آلودگی‌های مزمن و پایدار انگلی اغلب با تشکیل



شکل ۱۲-۱۶. نقش سلول‌های T و سایتوکاین‌ها در تعیین پیامد عفونت. لنفوسیت‌های $CD4^+$ T بکر با تمایز به سمت سلول‌های Th1 فاگوسیت‌ها را برای کشتن میکروب‌های بلعیده‌شده، تحریک می‌نمایند و در صورت تمایز به سمت سلول‌های Th2 فعال‌شدن مسیر کلاسیک ماکروفاژها مهار می‌شود. تعادل مابین این دو زیرگروه سلول T نتیجه عفونت را تحت تأثیر قرار می‌دهد، چنانکه در عفونت با لیشمانیا در موش نشان داده شده است – اکثر نژادهای موشی پاسخ‌های Th1 علیه انگل ایجاد می‌کنند و ارگانیسم‌ها را به طور مؤثری پاکسازی می‌کنند اما موش BALB/c پاسخ‌های قوی Th2 ایجاد کرده و تسلیم عفونت می‌شود. IFN، اینترفرون؛ IL، اینترلوکین؛ TNF، فاکتور نکروز کنندهٔ تومور.

جدول ۵-۱۶. مکانیسم‌های گریز انگل‌ها از سیستم ایمنی

مکانیزم گریز از ایمنی	مثال
تغییرات آنتی‌ژنی	تریپانوزوم، پلاسمودیوم
مقاومت اکتسابی در برابر کمپلمان، لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک	شیستوزوم‌ها
مهار پاسخ‌های ایمنی میزبان	فیلاریا (ثانویه به انسداد عروق لنفاوی)، تریپانوزوم
ریزش آنتی‌ژنی	انتاموبا

کمپلکس‌هایی از آنتی‌ژن‌های انگلی و آنتی‌بادی‌های اختصاصی همراه هستند. رسوب این کمپلکس‌ها در رگ‌های خونی و گلومرول‌های کلیه به ترتیب باعث ایجاد واسکولیت و نفریت می‌شوند (فصل ۱۹ را ببینید). بیماری کمپلکس ایمنی عارضه‌ای است که در شیستوزومیازیس و مالاریا مشاهده می‌شود.

گریز انگل‌ها از ایمنی

انگل‌ها با کاهش ایمنی‌زایی خود و نیز مهار پاسخ‌های ایمنی میزبان، از گزند ایمنی حفاظتی فرار می‌کنند. در انگل‌های مختلف، مکانیسم‌های کاملاً مؤثری برای مقاومت در برابر ایمنی به وجود آمده است (جدول ۵-۱۶).

- انگل‌ها در طی چرخهٔ زندگی خود در بدن میزبان‌های مهره‌دار، آنتی‌ژن‌های سطحی خود را تغییر می‌دهند. دو نوع از این تغییرات آنتی‌ژنی به خوبی شناخته شده‌اند. نوع اول شامل تغییراتی است که در هر مرحله از چرخهٔ زندگی در بروز آنتی‌ژن‌ها رخ می‌دهد، به طوری که مراحل بلوغ یافتهٔ بافتی انگل‌ها آنتی‌ژن‌های متفاوتی را نسبت به مراحل عفونت‌زا تولید می‌کنند. برای نمونه، مرحلهٔ اسپوروزوئیتی عفونت‌زای انگل‌های مالاریا از لحاظ آنتی‌ژنی با مروزوئیت‌هایی که در بدن میزبان اقامت دارند و مسئول عفونت مزمن هستند، تفاوت دارند. به محض این که سیستم ایمنی نسبت به عفونت با اسپوروزوئیت پاسخ می‌دهد، انگل تمایز پیدا کرده و با بروز آنتی‌ژن‌های جدید، دیگر هدفی برای نابودشدن توسط سیستم ایمنی به شمار نمی‌آید. بارزترین مثال تغییر آنتی‌ژنی در انگل‌ها، تغییرات مداومی است که در آنتی‌ژن‌های سطحی اصلی تریپانوزوم‌های آفریقائی نظیر *تریپانوزوم بروسئی* (Trypanosoma brucei) و

تریپانوزوم رودزینس (Trypanosoma rhodesiense) دیده می‌شوند. تغییرات آنتی‌ژنی مداوم در تریپانوزوم‌ها عمدتاً ناشی از تغییراتی است که در بروز ژن‌های کدکنندهٔ آنتی‌ژن سطحی اصلی رخ می‌دهند. در افراد آلوده در دوره‌هایی موج مانند انگل‌ها در خون ظاهر می‌شوند و در هر دوره، انگل‌ها از یک نوع آنتی‌ژن سطحی خاص استفاده می‌کنند که با آنتی‌ژن دورهٔ قبلی تفاوت دارد. به این ترتیب، به محض اینکه میزبان علیه انگل، آنتی‌بادی تولید می‌کند ارگانیسمی ظاهر می‌شود که از لحاظ آنتی‌ژنی متفاوت می‌باشد. در طی یک عفونت منفرد ممکن است بیش از یکصد عدد از چنین موج‌های پارازیتمی رخ دهند. یکی از پیامدهای تغییر آنتی‌ژنی در انگل‌ها آن است که نمی‌توان افراد را به طور مؤثری در برابر این عفونت‌ها واکسینه کرد.

- انگل‌ها طی اقامت در بدن میزبان‌های مهره‌دار نسبت به مکانیسم‌های اجرایی سیستم ایمنی مقاوم می‌شوند. شاید بهترین نمونه لاروهای شیستوزوما باشند که به ریه‌های حیوانات آلوده مهاجرت می‌کنند و در جریان این مهاجرت پوششی به دور خود می‌کشند که در برابر تخریب به وسیلهٔ کمپلمان و CTLها مقاوم می‌باشد.
- انگل‌های تک‌یاخته‌ای خود را از سیستم ایمنی مخفی می‌کنند و برای این منظور یا در درون سلول‌های میزبان زندگی می‌کنند و یا کیست‌هایی ایجاد می‌نمایند که در برابر مکانیسم‌های اجرایی سیستم ایمنی مقاوم هستند. بعضی از انگل‌های کرمی در مجرای روده ساکن می‌شوند و از دید مکانیسم‌های اجرایی ایمنی سلولی مخفی می‌مانند. همچنین پوشش آنتی‌ژنی انگل‌ها به طور خود به خودی یا پس از اتصال به آنتی‌بادی اختصاصی جدا می‌شود. ریزش آنتی‌ژن‌ها، انگل‌ها را نسبت به حمله بعدی توسط آنتی‌بادی مقاوم می‌سازد. انتاموبا هیستولیتیکا انگل تک‌یاخته‌ای است که آنتی‌ژن‌ها را از دست داده و هم‌چنین در لومن روده بزرگ به کیست تبدیل می‌شود.
- انگل‌ها پاسخ‌های ایمنی میزبان را با مکانیسم‌های متعددی مهار می‌کنند. در شیستوزومیازیس شدید کبد و طحال و در عفونت‌های فیلاریایی، آنرژی سلول‌های T در برابر آنتی‌ژن‌های انگلی مشاهده شده است. مکانیسم‌های عدم پاسخ‌دهی ایمونولوژیک در این عفونت‌ها به خوبی شناخته نشده است. در فیلاریازیس لنفاوی، آلودگی گره‌های لنفی همراه با تخریب ساختاری همراه آن در ایجاد اختلال در سیستم ایمنی مشارکت می‌کنند. بعضی انگل‌ها، نظیر لیشمانیا، تکامل سلول‌های T تنظیمی را تحریک می‌کنند. این سلول‌های T، به اندازه‌ای پاسخ ایمنی را سرکوب می‌کنند که به عفونت انگلی اجازه تداوم داشتن می‌دهند. در مالاریا و تریپانوزومیازیس آفریقائی، سرکوب غیراختصاصی‌تر و عمومی‌تر سیستم ایمنی مشاهده می‌شود. این نقص ایمنی به علت تولید سایتوکاین‌های ایمونوساپرسیو توسط ماکروفاژهای فعال شده و سلول‌های T و نیز نقص در فعال‌شدن سلول‌های T به وجود می‌آید.

مشکلاتی که آلودگی‌های انگلی برای بهداشت و توسعهٔ اقتصادی ایجاد کرده‌اند، بسیار آسیب‌رسان است. تلاش برای ساخت واکسن‌های مؤثر بر علیه این عفونت‌ها سالهاست که به طور فعال ادامه دارد. اگرچه پیشرفت در این زمینه کند بوده است، اما روشن شدن مکانیسم‌های اساسی پاسخ‌های ایمنی در برابر انگل‌ها و نیز مکانیسم‌های گریز ایمنی در انگل‌ها، امیدهای فراوانی برای آینده پدید آورده است.

استراتژی‌های ساخت واکسن

شاید بتوان ظهور ایمونولوژی به عنوان یک علم را از زمان واکسیناسیون موفقیت‌آمیزی دانست که ادوارد جنر در سال ۱۷۹۶ علیه آبله انجام داد. اهمیّت ایمونیزاسیون پروفیلاکتیک علیه بیماری‌های عفونی با این واقعیت که برنامه‌های جهانی واکسیناسیون به ریشه‌کنی کامل یا تقریباً کامل بسیاری از این بیماری‌ها در بسیاری از کشورها منجر گشته، به خوبی آشکار شده است (جدول ۱-۱ را ببینید). اصول اساسی واکسیناسیون شامل تجویز شکل کشته‌شده یا تخفیف حدت یافته عامل عفونی، یا بخشی از میکروب است که بیماری ایجاد نمی‌کند اما پاسخ ایمنی را برمی‌انگیزد که در برابر میکروب پاتوژنیک زنده حفاظت ایجاد می‌کند.

موفقیت واکسیناسیون در ریشه‌کن کردن بیماری‌های عفونی، به خصوصیات مختلف میکروب‌ها بستگی دارد.

واکسن‌ها زمانی مؤثرترین هستند که عامل عفونی، حالت نهفتگی ایجاد نکند، دچار تغییر آنتی‌ژنیک نشود و با پاسخ‌های ایمنی میزبان، تداخل ایجاد نکند. واکسیناسیون مؤثر بر علیه میکروب‌هایی نظیر HIV، دشوار است زیرا عفونت نهفته ایجاد کرده، بسیار متغیرند و ایمنی میزبان را مهار می‌کنند. همچنین واکسن‌ها، بر علیه عفونت‌هایی که محدود به میزبان انسانی هستند و مخازن حیوانی ندارند، بسیار مؤثرند.

غالب واکسن‌هایی که امروزه استفاده می‌شوند از طریق القای ایمنی هومورال عمل می‌کنند. آنتی‌بادی‌ها تنها مکانیسم ایمنی هستند که با خنثی‌کردن و پاک‌کردن میکروب‌ها قبل از استقرار در میزبان، از عفونت پیشگیری می‌کنند. بهترین واکسن‌ها آنهایی هستند که باعث تولید پلاسماسل‌های با عمر طولانی و تولیدکننده آنتی‌بادی با میل پیوندی بالا و هم‌چنین سلول‌های B خاطره می‌شوند. این بخش از پاسخ‌های ایمنی هومورال به بهترین نحو با واکنش مراکز زایگر (فصل ۱۲ را ببینید) القاء می‌شود که نیازمند کمک سلول‌های $CD4^+$ T یاریگر فولیکولی (Tfh) اختصاصی آنتی‌ژن‌های پروتئینی است.

تولید واکسن‌های مؤثر در مقابل بسیاری از عفونت‌های مهم، با چالش‌های جدی روبه‌رو است. ارتباط ایمونولوژیکی حفاظت (immunologic correlates of protection) اغلب به خوبی تعریف نشده است. سؤالات اساسی در خصوص چگونگی تحریک حداکثری خاطرهٔ طولانی‌مدت، سلول‌های Tfh مؤثر و پلاسماسل‌های با طول عمر طولانی بی‌پاسخ مانده است. تجربهٔ بالینی به ما آموخته است که طول عمر محافظت حاصل از واکسن بسیار متغیر می‌باشد، به طوری که محافظت حاصل از واکسن‌های آنتی‌ژن هپاتیت B برای تمام عمر باقی می‌ماند در حالی که محافظت حاصل از بسیاری واکسن‌های دیگر کاملاً کوتاه‌مدت می‌باشد. دلایل این تفاوت اساسی مشخص نشده است. امید می‌رود که ادامهٔ پیشرفت‌ها در ایمونولوژی پایه و در روش‌های بررسی پاسخ‌های ایمنی در انسان، منجر به پاسخگویی به این پرسش‌ها شود؛ به طوری که تولید واکسن‌ها را بر پایهٔ محکمی از مکانیسم‌ها و درک پایه قرار دهد.

در بخش بعدی، روش‌های به کار رفته برای واکسیناسیون (جدول ۶-۱۶) و مزایا و معایب اصلی آنها را به طور خلاصه بیان خواهیم کرد.

جدول ۶-۱۶. رویکردهای مربوط به واکسن [a]

نوع واکسن	مثال
باکتری زنده ضعیف‌شده یا کشته‌شده	BCG، وبا
ویروس زنده ضعیف‌شده یا کشته شده	پولیو، آنفلوانزا، هاری
واکسن زیرواحد (آنتی‌ژنی)	توکسوئید کزاز، توکسوئید دیفتری
واکسن کونژوگه	هموفیلوس آنفلوانزا، پنوموکوک
واکسن صناعی	هپاتیت (پروتئین‌های نوترکیب)
ناقل‌های ویروسی	کارآزمایی‌های بالینی پروتئین spike از SARS-CoV-2 انسانی که توسط وکتورهای آدنوویروسی انسان و شامپانزه ساخته شده است
واکسن‌های DNA	کارآزمایی بالینی برای چندین عفونت در حال انجام است
واکسن‌های mRNA	تأیید شده برای COVID-19

a. این جدول نمونه‌ای از واکسن‌هایی که از دسامبر ۲۰۲۰ در حال استفاده هستند، را فهرست کرده است.

واکسن‌های باکتریایی و ویروسی ضعیف‌شده و غیرفعال

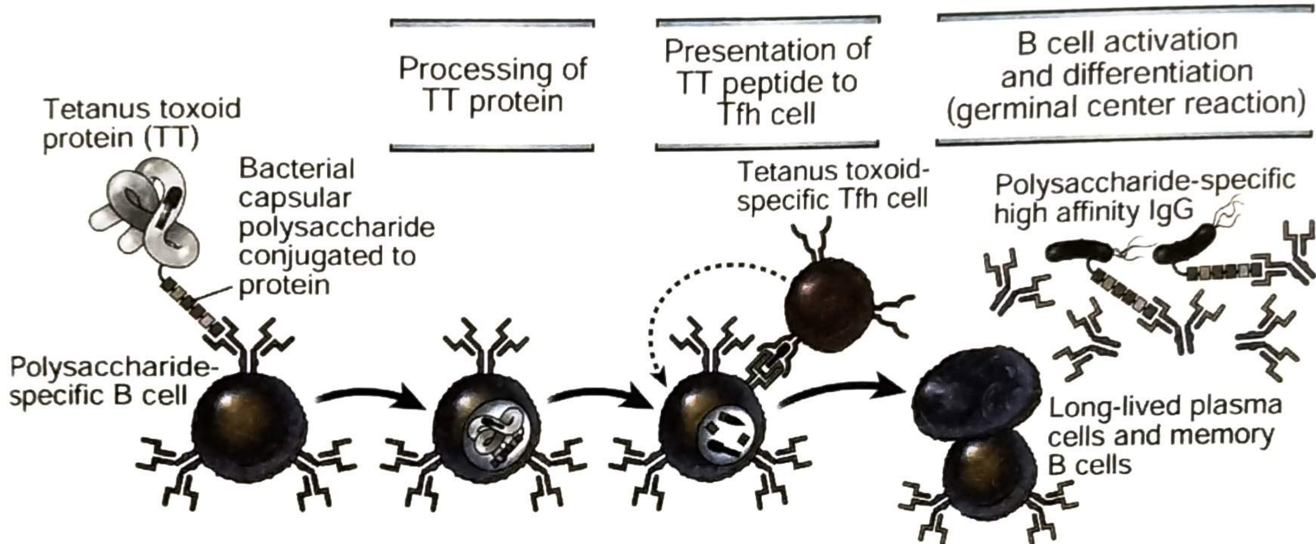
برخی از اولین (نسل اول) و مؤثرترین واکسن‌ها حاوی میکروب‌های کامل هستند که تحت شرایطی قرار گرفته‌اند که کشته یا تضعیف شده‌اند، بنابراین دیگر نمی‌توانند بیماری ایجاد کنند در حالی که ایمنی‌زایی آنها حفظ می‌شود. مزیت مهم واکسن‌های میکروبی ضعیف‌شده آن است که این واکسن‌ها بسیاری از پاسخ‌های ایمنی ذاتی و آداپتیو (ایمنی هومورال و سلولی) مربوط به میکروب بیماری‌زای اصلی را برمی‌انگیزند و بنابراین واکسن‌های ایده‌آلی برای ایجاد ایمنی حفاظتی هستند. باکتری‌های زنده ضعیف‌شده برای نخستین بار توسط لوئی پاستور برای ایجاد ایمنی اختصاصی به کار رفتند. واکسن‌های باکتریایی ضعیف‌شده یا کشته شده که در حال حاضر کاربرد دارند، معمولاً مصونیت محدودی

ایجاد می‌کنند و برای دورهٔ نسبتاً کوتاهی مؤثر هستند. واکسن‌های ویروسی زنده ضعیف‌شده معمولاً مؤثرتر هستند که سه نمونهٔ بسیار خوب آنها فلج اطفال، سرخک و تب زرد می‌باشند. اولین روش ساخت ویروس‌های ضعیف‌شده، پاساژ مکرر در محیط کشت سلولی بود. اخیراً برای این منظور موتانت‌های حساس به حرارت و موتانت‌های حذف ژنی به منظور ساخت ویروس‌های ضعیف شده تولید شده‌اند. واکسن‌های ویروسی اغلب ایمنی اختصاصی طولانی‌مدت ایجاد می‌کنند و به همین دلیل ایمونیزاسیون در دوران کودکی برای محافظت در تمامی طول عمر فرد کافی می‌باشد. مهمترین موضوع در ارتباط با واکسن‌های تخفیف حدت یافته باکتریایی یا ویروسی بی‌خطربودن آن است. واکسن زندهٔ ضعیف شدهٔ فلج اطفال خوراکی تقریباً این بیماری را ریشه‌کن کرده است، اما در موارد نادری ویروس در واکسن مجدداً فعال شده و خودش باعث فلج ناشی از ویروس پولیو می‌شود. در واقع مشکلی که در کنار موفقیت جهانی واکسیناسیون ایجاد شده، این است که بیماری‌های ایجاد شده به وسیله واکسن، هر چند به ندرت اتفاق بیافتند، می‌توانند بسیار شایع‌تر از ابتلاء بیماری به طور طبیعی باشند. برای حل این مشکل بالقوه احتمالاً باید از طریق بازگشت به استفاده از ویروس کشته شده به منظور تکمیل برنامهٔ ریشه‌کنی بیماری اقدام شود.

یک واکسن غیرفعال شده پرمصرف که اهمیت زیادی در سلامت عمومی دارد واکسن آنفلوانزا است. ویروس‌های آنفلوانزای کشت داده شده در تخم‌مرغ در دو نوع از واکسن‌ها به کار می‌روند. شایع‌ترین نوع واکسن نوع غیرفعال شدهٔ تری‌والان (کشته شده) است که در واکسن آنفلوانزا (flu shot) به صورت داخل عضلانی تزریق می‌شود. سه نوع از سویه‌های آنفلوانزا که اغلب افراد با آنها مواجه می‌شوند هر ساله انتخاب می‌شوند و در این واکسن گنجانده می‌شوند. نوع دوم واکسن آنفلوانزا همان سه سویه را دارد اما واکسن از ویروس‌های زنده تخفیف حدت یافته ساخته شده و به صورت اسپری بینی استفاده می‌شود. دو مورد از محدودیت‌های اصلی واکسن‌های آنفلوانزای موجود این است که آنها آنتی‌بادی‌های خنثی کننده با وسیع‌الطیف که چندین سویهٔ ویروسی را شناسایی کنند، القا نمی‌کنند و محافظت به واسطهٔ آنتی‌بادی کوتاه‌مدت می‌باشد.

واکسن‌های تهیه‌شده از آنتی‌ژن خالص‌شده (یا زیرواحد)

این واکسن‌های نسل دوم به منظور رفع مشکل سالم بودن (safety) که با میکروب‌های ضعیف شده همراه است، تولید شدند. واکسن‌های زیرواحد (subunit) در واقع آنتی‌ژن‌های خالص‌شده از میکروب‌ها یا سموم غیرفعال شده هستند و معمولاً همراه با یک مادهٔ ادجوان تجویز می‌شوند. یکی از موارد استفادهٔ مؤثر از آنتی‌ژن‌های خالص شده به عنوان واکسن، جلوگیری از بیماری‌هایی است که توسط سموم باکتری‌ها ایجاد می‌شوند. توکسین‌ها را می‌توان بدون صدمه به قدرت ایمنی‌زایی آنها بی‌اثر نمود و چنین «توکسوئیدهایی» پاسخ‌های آنتی‌بادی قوی ایجاد می‌کنند. دیفتری و کزاز دو نمونه از عفونت‌هایی هستند که عوارض تهدید کننده حیات آنها از طریق ایمونیزاسیون کودکان با توکسوئیدهای آنها تا حد زیادی کنترل شده‌اند. برای مقابله با پنوموکوک و هموفیلوس *آنفلوانزا* از واکسن‌هایی استفاده می‌شود که از آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی باکتری‌ها تشکیل شده‌اند. از آنجا که پلی‌ساکاریدها، آنتی‌ژن‌های مستقل از T هستند، تمایل دارند تا پاسخ‌های آنتی‌بادی با میل پیوندی پایین تولید نمایند و ایمونوژن‌های ضعیفی در نوزادان هستند (نوزادان، پاسخ آنتی‌بادی مستقل از سلول T قوی را ایجاد نمی‌کنند). برای تولید آنتی‌بادی‌های با میل پیوندی بالا در برابر آنتی‌ژن‌های پلی‌ساکاریدی، حتی در نوزادان می‌توان آنها را به آنتی‌ژن‌های پروتئینی متصل کرد تا **«واکسن‌های کونژوگه»** حاصل شوند (شکل ۱۳-۱۶). این واکسن‌ها سلول‌های T یاریگر را برای تحریک واکنش‌های مرکز زایگر برمی‌انگیزند، اتفاقی که با واکسن‌های پلی‌ساکاریدی ساده رخ نمی‌دهد. این نوع واکسن‌ها، نظیر کونژوگه حامل ـ هاپتن عمل کرده و کاربرد عملی از اصل همکاری بین سلول‌های T-B را نشان می‌دهند (فصل ۱۲ را ببینید). واکسن‌های ***هموفیلوس آنفلوانزا، پنوموکوک و منگوکوک*** که اخیراً به کار می‌روند، واکسن‌های کونژوگه هستند. واکسن‌های پروتئینی خالص‌شده پاسخ سلول‌های T یاریگر و آنتی‌بادی‌ها را تحریک می‌کنند ولی CTLهای قوی به وجود نمی‌آورند. علت ضعیف‌بودن پاسخ CTL آن است که پروتئین‌های (و پپتیدهای) برون‌زاد معمولاً وارد مسیر MHC کلاس II عرضهٔ آنتی‌ژن می‌شوند (به جز در شرایط خاص



شکل ۱۳-۱۶. واکسن‌های کونژوگه. کونژوگه‌های پلی‌ساکاریدهای باکتریایی و یک حامل پروتئینی (در این مورد، توکسوئید کزاز [TT]) پاسخ‌های قوی آنتی‌بادی با میل پیوندی بالا ایجاد می‌کنند زیرا حامل پروتئینی، موجب فراخوانی سلول‌های T یاریگر را به درون واکنش می‌شود. توجه داشته باشید که آنتی‌بادی تولید شده، اختصاصی برای پلی‌ساکارید می‌باشد. IgG، Immunoglobulin G؛ Tfh، T follicular helper.

عرضهٔ متقاطع [cross-presentation]). در نتیجه این پروتئین‌ها به وسیلهٔ سلول‌های $CD8^+$ T محدود به کلاس I به طور مؤثر مورد شناسایی قرار نمی‌گیرند.

واکسن‌های تهیه‌شده از آنتی‌ژن سنتتیک (صناعی)

شناسایی آنتی‌ژن‌ها یا اپی‌توپ‌هایی از آنتی‌ژن‌های میکروبی که بیشترین ایمنی‌زایی را دارند، سنتز آنها در آزمایشگاه و استفاده از آنتی‌ژن‌های سنتتیک به عنوان واکسن یکی از اهداف تحقیقات در زمینهٔ واکسن‌ها بوده است. امروزه می‌توان از طریق اطلاعات توالی نوکلئوتیدی به توالی‌های پروتئینی آنتی‌ژن‌های میکروبی دست یافت و همچنین با استفاده از تکنولوژی DNA نوترکیب مقدار زیادی پروتئین تهیه کرد. واکسن‌های حاوی آنتی‌ژن‌های حاصل از DNA نوترکیب، در حال حاضر برای ویروس هپاتیت B و HPV به کار می‌روند. در مورد واکسن پر مصرف HPV که برای جلوگیری از سرطان‌های ایجاد شده توسط ویروس تولید شدند، پروتئین‌های نوترکیب چهار سویه ویروسی (HPV6, 11, 16, 18) در مخمر تولید شده و با ادجوانت همراه شده‌اند. HPV نوع ۶ و ۱۱ علل شایع زگیل هستند و HPV نوع ۱۶ و ۱۸ سویه‌هایی هستند که غالباً با سرطان گردن رحم مرتبط می‌باشند.

واکسن‌های ویروسی زنده شامل ویروس‌های نوترکیب

یک روش دیگر برای ساخت واکسن، وارد نمودن ژن‌های کدکنندهٔ آنتی‌ژن‌های میکروبی به داخل ویروس غیر سایتوپاتیک و آلوده ساختن افراد با این ویروس است. بدین ترتیب ویروس در فرد تلقیح شده به عنوان منبعی از آنتی‌ژن عمل می‌کند. یکی از مزیت‌های مهم ناقل‌های ویروسی این است که همانند سایر ویروس‌های زنده انواع پاسخ‌های ایمنی به ویژه پاسخ‌های CTL قوی را القاء می‌کنند. تاکنون رایج‌ترین ناقل در این تکنیک ویروس واکسینیا (vaccinia)، و اخیراً ویروس آبله قناری (canary pox)، که در انسان‌ها بیماری‌زا نیستند، بوده‌اند. تلقیح این ویروس‌های نوترکیب به بسیاری از گونه‌های حیوانات، هر دو نوع ایمنی هومورال و سلولی را علیه آنتی‌ژن ساخته شده توسط ژن بیگانه (و البته همچنین بر علیه آنتی‌ژن‌های وکتورهای ویروسی) برمی‌انگیزد. مشکل بالقوه ویروس‌های نوترکیب آن است که ویروس‌ها ممکن است سلول‌های مختلف میزبان را آلوده کنند

و با وجود این که بیماریزا نیستند، ممکن است آنتی‌ژن‌هائی تولید کنند که باعث تحریک‌ها پاسخ‌های CTL شوند و این CTLها سلول‌های آلودهٔ میزبان را بکشند. همچنین ویروس غیربیماری‌زا می‌تواند با ویروس‌ها یا توالی‌های ژنی میزبان دوباره ترکیب شده و بیماری‌زا شود. این نگرانی‌های مرتبط با بی‌خطر بودن این واکسن‌ها، استفاده وسیع از ناقل‌های ویروسی برای واکسیناسیون را محدود کرده است. یک رویکرد برای فائق‌آمدن بر بسیاری از این موارد و نگرانی‌ها، استفاده از واکسن‌های هیبرید نوترکیب زنده‌ای است که غیر تکثیرشونده هستند. یک وکتور آدنوویروسی ۲۶ (انسان‌ها غالباً فاقد آنتی‌بادی بر علیه این آدنوویروس هستند) و یک وکتور آدنوویروسی شامپانزه در تولید واکسن برای تعدادی از ویروس‌ها از جمله ویروس ابولا، ویروس زیکا، و SARS-CoV-2 استفاده شده‌اند. آدنوویروس‌های غیر تکثیر شونده، تعداد زیادی از سلول‌های میزبان را آلوده می‌کنند و بنابراین میزان قابل توجهی از آنتی‌ژن ویروسی تولید می‌کنند.

واکسن‌های تهیه‌شده از DNA

یک روش جالب واکسیناسیون بر اساس یک مشاهدهٔ غیرمنتظره شکل گرفته است. تلقیح پلاسمیدی که دارای DNA مکمل (cDNA) کدکنندهٔ آنتی‌ژن پروتئینی است، پاسخ‌های ایمنی هومورال و سلولی را علیه آنتی‌ژن برمی‌انگیزد. احتمالاً برخی از APCها نظیر DCها به این پلاسمیدها آلوده می‌شوند و cDNA بعد از نسخه‌برداری و ترجمه، پروتئین ایمنی‌زائی را به وجود می‌آورد که پاسخ‌های اختصاصی را برمی‌انگیزد. پلاسمیدهای باکتریایی غنی از نوکلئوتیدهای CpG غیرمتیله هستند که با TLR9 در DCها و سایر سلول‌ها شناسایی می‌شوند، در نتیجه پاسخ ایمنی ذاتی ایجاد می‌کنند که باعث تقویت ایمنی آداپتیو می‌گردد (فصل ۴ را ببینید). بنابراین، واکسن‌های DNA پلاسمیدی حتی اگر بدون مواد ادجوان نیز تجویز شوند؛ کارائی خواهند داشت. امکان نگهداری DNA بدون نیاز به یخچال جهت استفاده در منطقهٔ مورد نیاز نیز آیندهٔ روشنی را برای این تکنیک رقم زده است. با وجود این، واکسن‌های DNA آنگونه که انتظار می‌رفت در کارآزمایی‌های بالینی مؤثر نبودند، غالباً به این دلیل که نسل اول این واکسن‌ها مقادیر کافی از ایمونوژن تولید نکردند. در حال حاضر، مطالعات با وکتورهای جدیدتر برای واکسیناسیون با DNA، در حال انجام است.

واکسن‌های mRNA

در روش نسبتاً جدید دیگری از واکسیناسیون، از RNA پیام‌رسان (mRNA) کدکنندهٔ آنتی‌ژن‌های میکروبی استفاده می‌شود. مزیت‌های اصلی واکسن‌های mRNA عبارت‌اند از: سهولت تولید سریع آنها، توانایی کنار گذاشتن نیاز به تولید انبوه و خالص‌سازی آنتی‌ژن‌های پروتئینی (در نتیجه کاهش هزینه‌ها تا حد زیادی)، و قابلیت ترکیب کردن mRNAهای کدکنندهٔ تعداد زیادی آنتی‌ژن‌های پروتئینی مختلف از یک پاتوژن در درون یک واکسن منفرد. اگرچه تلاش‌های اولیه برای استفاده از mRNA، به دلیل مسائل مربوط به پایداری، موفقیت‌آمیز نبود، تعدادی از پیشرفت‌های اخیر، واکسیناسیون با mRNA را به یک روش عملی تبدیل کرده‌اند. یک پیشرفت عمده تغییرات ایجاد شده در خود mRNA می‌باشد. این تغییرات عبارت‌اند از: اضافه‌کردن یک کلاهک ′5 (′5 cap) سنتتیک و یک دم پلی A (poly A-tail) بلند به منظور افزایش پایداری، تغییر نواحی ترجمه نشدهٔ انتهای ′5 و ′3 mRNA با هدف افزایش هر دو ترجمه و پایداری، و بهینه‌سازی کدون (codon optimization) اجزای کدکننده به منظور افزایش قابلیت ترجمه. واکسن‌های mRNA فعلی برای COVID-19، تا حدی قادرند از طریق تحریک کردن حسگرهای RNA، ایمنی ذاتی را فعال کنند. mRNA درون نانوپارتیکل‌های لیپیدی محصور می‌شود، این نانوپارتیکل‌ها موجب تسهیل برداشت توسط سلول‌ها از جمله سلول‌های دندریتیک شده، و همچنین به عنوان یک ادجوان عمل می‌کنند. رویکرد دیگر واکسن‌های mRNA، که هنوز در کلینیک استفاده نمی‌شود، اتصال mRNA به یک ژنوم RNA تغییر یافتهٔ آلفاویروس (alphavirus) می‌باشد، که امکان خودتکثیری (self-replication)، و در نتیجه تولید کپی‌های زیادی از واکسن درون سلول‌های پذیرنده را فراهم می‌کند.

ادجوان‌ها (Adjuvants) و عوامل تعدیل‌کنندهٔ ایمنی (Immunomodulators)

برای این که پاسخ‌های ایمنی وابسته به سلول T علیه

آنتی‌ژن‌های پروتئینی آغاز گردد، باید آنتی‌ژن‌ها را همراه با ادجوان‌ها تجویز کرد. اکثر ادجوان‌ها با افزایش بروز مولکول‌های کمک محرک و تولید سایتوکاین‌هایی نظیر IL-12 که رشد و تمایز سلول‌های T را تحریک می‌کنند، پاسخ‌های ایمنی ذاتی ایجاد می‌نمایند. باکتری‌های کشته شده با حرارت، ادجوان‌های قوی هستند که به طور معمول در حیوانات آزمایشگاهی به کار گرفته می‌شوند. با این حال، التهاب موضعی شدیدی که چنین باکتری‌هایی ایجاد می‌کنند، مانع استفاده از آنها به عنوان ادجوان در انسان می‌شود. در حال حاضر، تلاش‌های زیادی برای ساخت ادجوان‌های بی‌خطر و مؤثر برای استفاده بالینی در حال انجام هستند. تنها تعداد کمی از آنها شامل ژل هیدروکسید آلومینیوم (که به نظر می‌رسد بیشتر پاسخ‌های سلول B را تحریک می‌کند)؛ یک محصول باکتریایی، به نام مونوفسفریل لیپید A (monophosphoryl lipid A)، به تنهایی یا همراه با نمک آلومینیوم؛ و فرمولاسیون لیپیدی که اسکوآلن (Squalene) نامیده می‌شود و ممکن است فاگوسیت‌ها را فعال کند، برای بیماران تأیید شده‌اند. اخیراً، الیگونوکلئوتیدهای غنی از CG (GpG DNA) به عنوان ادجوان برای واکسن‌های هپاتیت B، تأیید شده‌اند؛ این عوامل از طریق فعال‌سازی TLR9، واکنش‌های ایمنی ذاتی قوی ایجاد می‌کنند. به جای ادجوان می‌توان آنتی‌ژن‌ها را همراه با مواد طبیعی تجویز کرد که پاسخ‌های سلول T را تحریک می‌کنند. همانطوری که در بالا گفته شد، DNA پلاسمیدی و برخی فرمولاسیون‌های mRNA فعالیت شبه‌ادجوانی ذاتی دارند و می توان مولکول‌های کمک محرک (مولکول‌های B7) یا سایتوکاین‌ها را در واکسن‌های DNA پلاسمیدی وارد نمود. این ایده‌های جالب در حال آزمایش هستند.

ایمونیزاسیون غیرفعال

ایمونیزاسیون غیرفعال مانند انتقال آنتی‌بادی‌های اختصاصی نیز می‌تواند ایمنی حفاظتی ایجاد کند. از نظر بالینی این روش بیشتر برای درمان سریع بیماری‌های کشنده‌ای که توسط سموم ایجاد می‌شوند نظیر کزاز و نیز برای حفاظت در برابر هاری، هپاتیت و SARS-CoV-2 مورد استفاده قرار می‌گیرد. آنتی‌بادی‌های ضدسموم مار می‌توانند درمان نجات‌بخش مارگزیدگان باشند. پلاسمای افرادی که دوران نقاهت خود را می‌گذرانند (covalescent plasma)، در موارد ابولا و COVID-19 استفاده شده است. در حال حاضر، آنتی‌بادی‌های خنثی‌کنندهٔ مونوکلونال نوترکیب به عنوان درمان COVID-19 مورد استفاده قرار می‌گیرند. ایمنی غیرفعال با استفاده از روش فعلی از دوام اندکی برخوردار است زیرا میزبان به ایمونیزاسیون پاسخ نمی‌دهد و مصونیت تنها تا زمانی که آنتی‌بادی‌های تزریق شده در بدن باقی بمانند، ادامه خواهد داشت. بعلاوه، ایمونیزاسیون غیرفعال خاطرهٔ ایمنی ایجاد نمی‌کند، در نتیجه افراد ایمونیزه شده در برابر برخوردهای بعدی با سم یا میکروب مصونیت نخواهند داشت. با این حال، براساس شناسایی موفق آنتی‌بادی‌های مونوکلونال انسانی با طیف وسیع خنثی‌کنندگی، علیه پاتوژن‌هایی نظیر ویروس HIV و آنفلوانزا، تلاش‌های جدیدتری برای ایمونیزاسیون غیرفعال طولانی‌مدت با استفاده از فرآیندی به نام vectored immunoprophylaxis گسترش یافته است. در این روش، برای واردکردن ژن‌های کلون‌شده زنجیرهٔ سبک و سنگین ایمونوگلبولین انسانی مربوط به یک آنتی‌بادی خنثی کننده به افراد، از وکتورهای ویروسی مرتبط به آدنو (adeno-associated) استفاده می‌شود. هدف این است که افراد واکسینه شده، یک آنتی‌بادی به صورت گسترده خنثی‌کنندهٔ محافظتی و اختصاصی را برای یک دورهٔ طولانی تولید کنند. کارآزمایی‌های بالینی آغاز شده‌اند.

خلاصه

- واکنش سیستم ایمنی در برابر ارگانیسم‌های عفونی رابطهٔ متقابل و پویایی است بین مکانیسم‌های میزبان که قصد ریشه‌کنی عفونت را دارند و استراتژی‌هایی که میکروب‌ها برای مقابله با مکانیسم‌های دفاعی قدرتمند سیستم ایمنی و ادامهٔ بقاء خود به کار می‌گیرند. انواع مختلف عوامل عفونی، پاسخ‌های ایمنی متفاوتی را تحریک می‌کنند و از مکانیسم‌های منحصر بفردی برای گریز از ایمنی استفاده می‌کنند. در برخی از عفونت‌ها، پاسخ ایمنی سبب آسیب بافتی و بیماری می‌شود.
- ایمنی ذاتی در برابر باکتری‌های برون سلولی توسط

فاگوسیت‌ها و سیستم کمپلمان (مسیر فرعی و لکتین) انجام می‌شود.

- مهمترین پاسخ ایمنی آداپتیو در برابر باکتری‌های برون سلولی را آنتی‌بادی‌های اختصاصی تشکیل می‌دهند که باکتری‌ها را برای فاگوسیتوز اپسونیزه می‌کنند و سیستم کمپلمان را فعال می‌نمایند. همچنین آنتی‌بادی‌های اختصاصی، سموم تولیدشده توسط این باکتری‌های برون سلولی را خنثی می‌کنند. برخی از سموم باکتریایی محرک‌های قوی برای تولید سایتوکاین‌ها هستند و این سایتوکاین‌ها مسئول بیشتر بیماری‌های سیستمیک در عفونت‌های شدید و منتشر این میکروب‌ها می‌باشند.
- ایمنی ذاتی در برابر باکتری‌های درون سلولی توسط ماکروفاژها انجام می‌شود. با این حال، باکتری‌های درون‌سلولی قادر به بقا و تکثیر در سلول‌های میزبان از جمله فاگوسیت‌ها می‌باشند چرا که مکانیزم‌هایی برای مقاومت در برابر از بین‌رفتن در درون فاگوسیت‌ها ابداع نموده‌اند.
- ایمنی آداپتیو در برابر باکتری‌های درون سلولی عمدتاً ایمنی سلولی است که سلول‌های $CD4^+$ T فعال‌کنندهٔ ماکروفاژها و نیز لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک $CD8^+$ (CTLs) لیزکنندهٔ سلول‌های آلوده را شامل می‌شوند. مشخصهٔ پاسخ پاتولوژیک در عفونت‌های ایجادشده توسط باکتری‌های درون سلولی، التهاب گرانولومایی می‌باشد.
- پاسخ محافظتی در برابر قارچ‌ها شامل ایمنی ذاتی با واسطه نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها؛ ایمنی سلولی آداپتیو غالباً شامل سلول‌های Th17 و ایمنی هومورال است. قارچ‌ها معمولاً به راحتی توسط فاگوسیت‌ها حذف می‌شوند چرا که عفونت‌های قارچی منتشر در بیشتر موارد در افراد با ضعف ایمنی دیده می‌شوند.
- ایمنی ذاتی در برابر ویروس‌ها را اینترفرون‌های نوع I و سلول‌های کشندهٔ طبیعی میانجیگری می‌کنند. آنتی‌بادی‌های خنثی‌کننده در مراحل اولیهٔ عفونت و نیز در مراحل انتهایی یعنی هنگام آزادشدن ویروس‌ها از سلول‌های آلوده‌ای که لیز شده‌اند، وارد عمل شده و از ورود ویروس به داخل سلول‌ها جلوگیری می‌کنند. مهمترین مکانیسم دفاعی در برابر عفونت‌های ویروسی استقرار یافته، لیز سلول‌های آلوده توسط CTLها می‌باشد. CTLها حتی وقتی ویروس آلوده کننده به تنهائی اثر زیانبار ندارد، در ایجاد آسیب بافتی شرکت می‌کنند. ویروس‌ها با تغییر آنتی‌ژنی، متوقف‌کردن تولید یا عملکرد IFN نوع I، مهار عرضهٔ آنتی‌ژن، غیرفعال‌سازی سلول‌های T و تولید مولکول‌های سرکوبگر ایمنی از گزند پاسخ‌های ایمنی فرار می‌کنند.
- انگل‌ها نظیر تک‌یاخته‌ها و کرم‌ها عفونت‌های مزمن و پایداری ایجاد می‌کنند زیرا ایمنی ذاتی در برابر آنها ضعیف می‌باشد و انگل‌ها از مکانیسم‌های متعددی برای فرار و مقاومت در برابر ایمنی اختصاصی استفاده می‌کنند. تنوع ساختاری و آنتی‌ژنی انگل‌های بیماریزا موجب می‌شود تا پاسخ‌های ایمنی آداپتیو بسیار ناهمگونی را برانگیزند. تک‌یاخته‌هایی که در درون سلول‌های میزبان زندگی می‌کنند توسط ایمنی سلولی از بین می‌روند، در صورتی کرم‌ها از طریق کشته‌شدن به وسیلهٔ ائوزینوفیل حذف می‌شوند. انگل‌ها با تغییردادن آنتی‌ژن‌های خود در طی اقامت در بدن میزبان‌های مهره‌دار، کسب مقاومت در برابر مکانیسم‌های اجرائی ایمنی و پوشاندن و ریزش آنتی‌ژن‌های سطحی خود از چنگال سیستم ایمنی می‌گریزند.
- واکسیناسیون یک استراتژی پرقدرت برای جلوگیری از عفونت است. مؤثرترین واکسن‌ها آنهایی هستند که تولید آنتی‌بادی با میل پیوندی بالا و سلول‌های خاطره را تحریک می‌کنند. بسیاری از رویکردهای واکسیناسیون در حال استفاده بالینی هستند و برای عفونت‌های مختلف به کار رفته‌اند.

SELECTED READINGS

General Principles

Attanasio J, Wherry EJ. Costimulatory and coinhibitory receptor pathways in infectious disease. *Immunity*. 2016;44:1052–1068.

Bucciol G, Moens L, Bosch B, et al. Lessons learned from the study of human inborn errors of innate immunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:507–527.

Casanova JL, Abel L. Human genetics of infectious diseases: unique insights into immunological redundancy. *Semin Immunol*. 2018;36:1–12.

Ermert D, Ram S, Laabei M. The hijackers guide to escaping complement: lessons learned from pathogens. *Mol Immunol*. 2019;114:49–61.

Honda K, Littman DR. The microbiota in adaptive immune homeostasis and disease. *Nature*. 2016;535:75–84.

Lauvau G, Loke P, Hohl TM. Monocyte-mediated defense

against bacteria, fungi, and parasites. *Semin Immunol.* 2015;27:397–409.

Mandl JN, Torabi-Parizi P, Germain RN. Visualization and dynamic analysis of host-pathogen interactions. *Curr Opin Immunol.* 2014;29:8–15.

Immunity to Extracellular and Intracellular Bacteria

Curtis MM, Way SS. Interleukin-17 in host defence against bacterial, mycobacterial and fungal pathogens. *Immunology.* 2009;126:177–185.

Kaufmann SHE, Dorhoi A. Molecular determinants in phagocyte-bacteria interactions. *Immunity.* 2016;44:476–491.

Lin PL, Flynn JL. The end of the binary era: revisiting the spectrum of tuberculosis. *J Immunol.* 2018;201:2541–2548.

Immunity to Viruses

Berry R, Watson GM, Jonjic S, et al. Modulation of innate and adaptive immunity by cytomegaloviruses. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:113–127.

Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, et al. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:615–632.

Kahan SM, Wherry EJ, Zajac AJ. T cell exhaustion during persistent viral infections. *Virology.* 2015;479–480:180–193.

Mandl JN, Ahmed R, Barreiro LB, et al. Reservoir host immune responses to emerging zoonotic viruses. *Cell.* 2015;160:20–35.

Merad M, Martin JC. Pathologic inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:355–362.

Pfeiffer JK, Virgin HW. Viral immunity: transkingdom control of viral infection and immunity in the mammalian intestine. *Science.* 2016;351 :10.1126/science.aad5872 aad5872.

Sariol A, Perlman S. Lessons for COVID-19 immunity from other coronavirus infections. *Immunity.* 2020;53:248–263.

Schuren AB, Costa AI, Wiertz EJ. Recent advances in viral evasion of the MAH class I processing pathway. *Curr Opin Immunol.* 2016;40:43–50.

Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell.* 2021.

Swain SL, McKinstry KK, Strutt TM. Expanding roles for CD4(+) T cells in immunity to viruses. *Nat Rev Immunol.* 2012;12:136–148.

Tay MZ, Poh CM, Renia L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation, and clinical intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:363–374.

Virgin HW, Wherry EJ, Ahmed R. Redefining chronic viral infection. *Cell.* 2009;138:30–50.

Wan Z, Zhou Z, Liu Y, et al. Regulatory T cells and T helper 17 cells in viral infection. *Scand J Immunol.* 2020;91:e12873.

Immunity to Fungi

Netea MG, Joosten LA, van der Meer JW, et al. Immune defence against *Candida* fungal infections. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:630–642.

Santamaria R, Rizzetto L, Bromley M, et al. Systems biology of infectious diseases: a focus on fungal infections. *Immunobiology.* 2011;216:1212–1227.

Zelante T, Pieraccini G, Scaringi L, et al. Learning from other diseases: protection and pathology in chronic fungal infections. *Semin Immunopathol.* 2016;38:239–248.

Immunity to Parasites

de Freitas EO, Leoratti FM, Freire-de-Lima CG, et al. The contribution of immune evasive mechanisms to parasite persistence in visceral leishmaniasis. *Front Immunol.* 2016;7:153.

Kurup SP, Butler NS, Harty JT. T cell-mediated immunity to malaria. *Nat Rev Immunol.* 2019;19:457–471.

Maizels RM, Smits HH, McSorley HJ. Modulation of host immunity by helminths: the expanding repertoire of parasite effector molecules. *Immunity.* 2018;49:801–818.

White MPJ, McManus CM, Maizels RM. Regulatory T cells in helminth infection: induction, function and therapeutic potential. *Immunology.* 2020;160:248–260.

Vaccines and Adjuvants

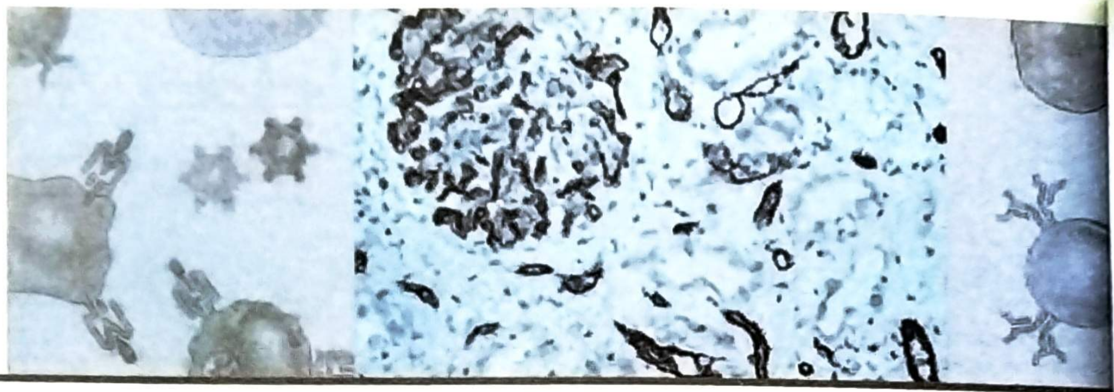
Apostolico Jde S, Lunardelli VA, Coirada FC, et al. Adjuvants: classification, modus operandi, and licensing. *J Immunol Res.* 2016:1459394.

Furman D, Davis MM. New approaches to understanding the immune response to vaccination and infection. *Vaccine.* 2015;33:5271–5281.

Hobernik D, Bros M. DNA vaccines: how far from clinical use? *Int J Mol Sci.* 2018;19:3605.

Kamphorst AO, Araki K, Ahmed R. Beyond adjuvants: immunomodulation strategies to enhance T cell immunity. *Vaccine.* 2015;33(suppl 2):B21–B28

Wimmers F, Pulendran B. Emerging technologies for systems vaccinology: multi-omics integration and single-cell (epi)genomic profiling. *Curr Opin Immunol.* 2020;65:57–64.



فصل ۱۷

ایمونولوژی پیوند

پیوند یک درمان گسترده برای جایگزین‌کردن اندام‌ها و بافت‌های بدون عملکرد با بافت‌ها یا اندام‌های سالم است. پیوند (transplantation) فرآیندی است که در آن سلول‌ها، بافت‌ها یا اندام‌های بدن که در مجموع یک **پیوند** (graft) نامیده می‌شوند، از یک فرد برداشته شده و (معمولاً) در بدن فرد دیگری قرار داده می‌شوند. به شخصی که پیوند از او گرفته می‌شود، **دهنده** (donor) و به فردی که پیوند را دریافت می‌کند، **گیرنده** (recipient) یا **میزبان** (host) اطلاق می‌گردد. روشی که در آن پیوند در جایگاه آناتومیک طبیعی خود قرار داده می‌شود، پیوند اورتوتوپ (orthotopic transplantation) می‌گویند؛ اگر پیوند در محل متفاوتی قرار داده شود، آن را پیوند هتروتوپ (heterotopic transplantation) می‌نامند. **انتقال خون** (transfusion) نوعی پیوند سلول‌های خونی و یا پلاسمای در حال گردش از یک فرد به فرد دیگر است. استفاده از پیوند برای درمان بیماری‌های انسانی در طی ۶۰ سال گذشته افزایش چشمگیری داشته است. در حال حاضر پیوند سلول‌های بنیادی خونساز (HSCs)، کلیه، کبد و قلب به طور وسیعی در پزشکی بالینی در حال انجام می‌باشد و پیوند دیگر اندام‌ها مانند ریه و پانکراس نیز در حال افزایش است (شکل ۱-۱۷). هم‌اکنون تقریباً سالانه ۴۰,۰۰۰ مورد پیوند کلیه، قلب، ریه، کبد و روده در ایالات متحده انجام می‌پذیرد. همچنین امروزه در تعدادی از مراکز پزشکی پیوند دست و صورت انجام می‌شود و پیوند بسیاری از اندام‌ها و سلول‌های دیگر نظیر سلول‌های بنیادی بافت (tissue stem cells) در حال بررسی می‌باشد.